

# PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

TECH CENTER 1600/2900

SEP 10 2002

RECEIVED

Date of mailing: 24 January 2002 (24.01.02)	
International application No.: PCT/JP01/06145	Applicant's or agent's file reference: 09409
International filing date: 16 July 2001 (16.07.01)	Priority date: 19 July 2000 (19.07.00)
Applicant: IKEMOTO, Tomomi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
09 August 2001 (09.08.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

E P . U S P C T

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT 18 条、PCT 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 09409	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO1/06145	国際出願日 (日.月.年) 16. 07. 01	優先日 (日.月.年) 19. 07. 00
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
 第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422, A61P43/00 //A61P35/00, A61P9/10, A61P31/12, A61P31/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/03505 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 29. 1月. 1998 (29. 01. 98) & US 6211215 A & JP 11-60571 A	1-48
A	JP 5-170763 A (三共株式会社), 9. 7月. 1993 (09. 07. 93) & (ファミリーなし)	1-48
A	JP 8-53425 A (大塚化学株式会社), 27. 2月. 1996 (27. 02. 96) & (ファミリーなし)	1-48

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 09. 01

国際調査報告の発送日

09.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙二



4P

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

10/019264

特 許 協 力 条 約

REC'D 18 JAN 2002	
WIPO	PCT

107


PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 09409	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO1/06145	国際出願日 (日.月.年) 16.07.01	優先日 (日.月.年) 19.07.00
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422, A61P43/00 //A61P35/00, A61P9/10, A61P31/12,		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎  II <input type="checkbox"/> 優先権  III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成  IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如  V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明  VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献  VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備  VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.08.01	国際予備審査報告を作成した日 04.01.02	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  弘 實 謙二 	4 P 7433
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-48	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-48	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-48	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

## 先行技術文献:

- D1: 国際特許出願公開第98/03505号パンフレット  
D2: 特開平5-170763号公報  
D3: 特開平8-53425号公報

請求の範囲1-48記載の、1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物、その結晶、及び、その製造法、並びに医薬組成物は国際調査報告に引用された上記のいずれの先行技術文献にも記載されておらず、当業者において自明な事項でもない。

64  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED  
OCT 09 2002  
TECH CENTER 1600/2900  
10/019264

Applicant's or agent's file reference 09409	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP01/06145	International filing date (day/month/year) 16 July 2001 (16.07.01)	Priority date (day/month/year) 19 July 2000 (19.07.00)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 249/04, 413/12, 263/32, A61K 31/422, A61P 43/00 // A61P 35/00, 9/10, 31/12		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 August 2001 (09.08.01)	Date of completion of this report 04 January 2002 (04.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP01/06145

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP01/06145

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-48	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-48	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-48	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### Prior Art:

Document 1: WO, 98/03505, A1

Document 2: JP, 5-170763, A

Document 3: JP, 8-53425, A

None of the prior art documents cited in the international search report describe the 1-substituted-1,2,3-triazole compound, its crystals, process for producing the same, and medicinal composition as set forth in Claims 1-48, and this matter is not obvious to persons skilled in the art.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 1 月 24 日 (24.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/06249 A1

(51) 国際特許分類: C07D 249/04, 413/12, 263/32, A61K 31/422, A61P 43/00 // 35/00, 9/10, 31/12, 31/18

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06145

(22) 国際出願日: 2001 年 7 月 16 日 (16.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-218814 2000 年 7 月 19 日 (19.07.2000) JP  
特願2000-218834 2000 年 7 月 19 日 (19.07.2000) JP  
特願2000-284925 2000 年 9 月 20 日 (20.09.2000) JP  
特願2001-160464 2001 年 5 月 29 日 (29.05.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒540-8645 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 池本朋己 (IKE-MOTO, Tomomi) [JP/JP]; 〒665-0815 兵庫県宝塚市山本丸橋2丁目11番地の5 Hyogo (JP). 伊藤達也 (ITO,

Tatsuya) [JP/JP]; 〒639-0264 奈良県香芝市今泉1214番地 旭ヶ丘区画整理地区117.1-7 Nara (JP). 富松公典 (TOMIMATSU, Kiminori) [JP/JP]; 〒562-0034 大阪府箕面市西宿2丁目12番12-A1002号 Osaka (JP). 澤井泰宏 (SAWAI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒630-0123 奈良県生駒市真弓南2丁目8番地18号 Nara (JP). 西山廣彦 (NISHIYAMA, Hirohiko) [JP/JP]; 〒569-0064 大阪府高槻市庄所町5番30号 Osaka (JP). 磯上泰志 (ISOGAMI, Yasushi) [JP/JP]; 〒560-0001 大阪府豊中市北緑丘1丁目4番5-104号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

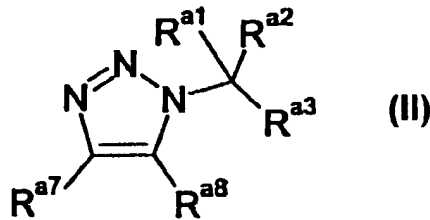
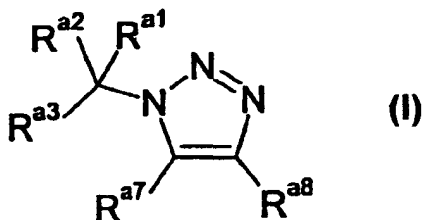
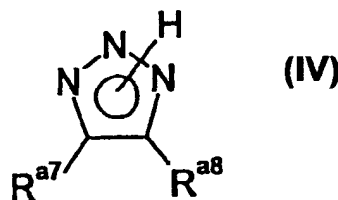
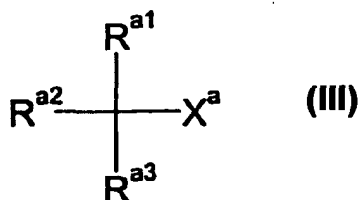
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 1-SUBSTITUTED-1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 1-置換-1,2,3-トリアゾール誘導体の製造方法



(57) Abstract: A method for producing (I) or (II), characterized in that (III) and (IV) are reacted (1) in a secondary or tertiary alcohol in the presence of a base or (2) in the absence of a base. The method can be employed for producing a 1-substituted-1,2,3-triazole compound having inhibitory action for tyrosine kinase, in a high yield and with a simple and easy process, on a commercial scale.

[続葉有]

WO 02/06249 A1

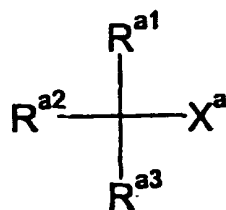


AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

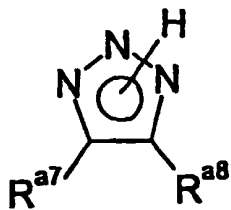
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

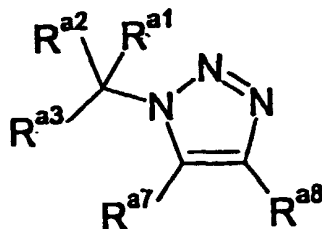


および

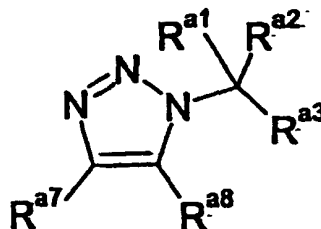


とを

- (1) 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させるか、または:
- (2) 塩基の非存在下、反応させることを特徴とする。



または



の製造法。この方法によれば、チロシンキナーゼ阻害作用を有する1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物を、高収率かつ簡便な方法で、効率よく工業的大量規模で製造することができる。

## 明細書

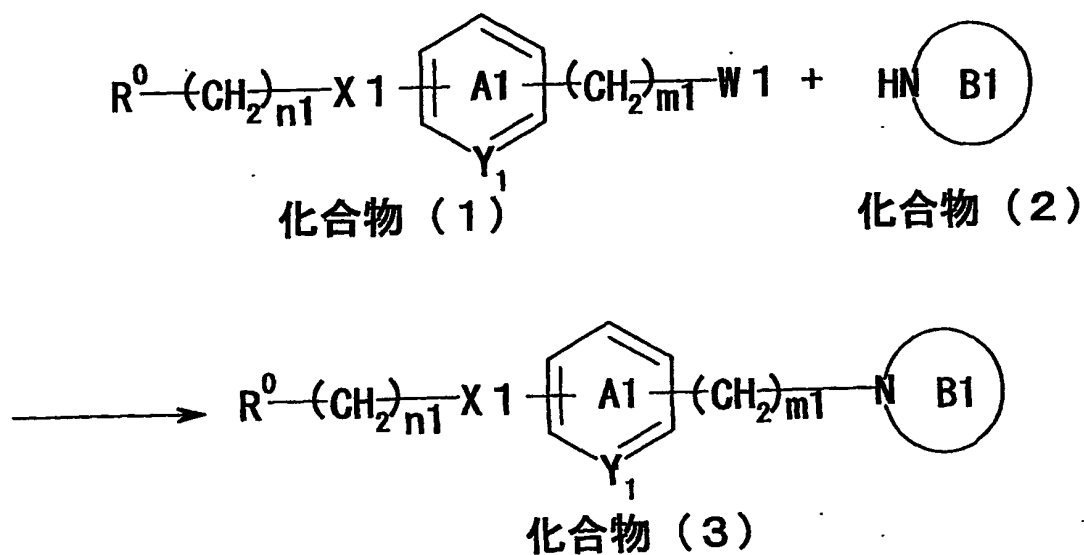
## 1-置換-1, 2, 3-トリアゾール誘導体の製造方法

## 技術分野

本発明は、医薬として有用な増殖因子受容体チロシンキナーゼ（特に、HER 2）阻害作用を有する1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物の中間体の製造法に関する。

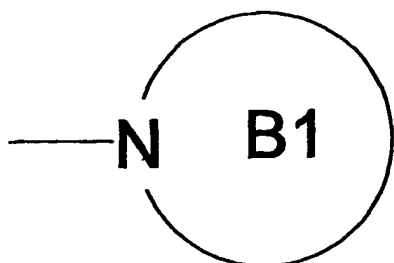
## 背景技術

チロシンキナーゼ阻害作用を有する1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物の中間体の製造法としては、例えば、下式化合物（1）と下式化合物（2）とを塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中（例、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトン、2-ブタノンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびこれらの混合溶媒）で縮合させ、目的とする化合物（3）を得る方法が知られている（特開平11-60571号公報，WO 98/03505）。



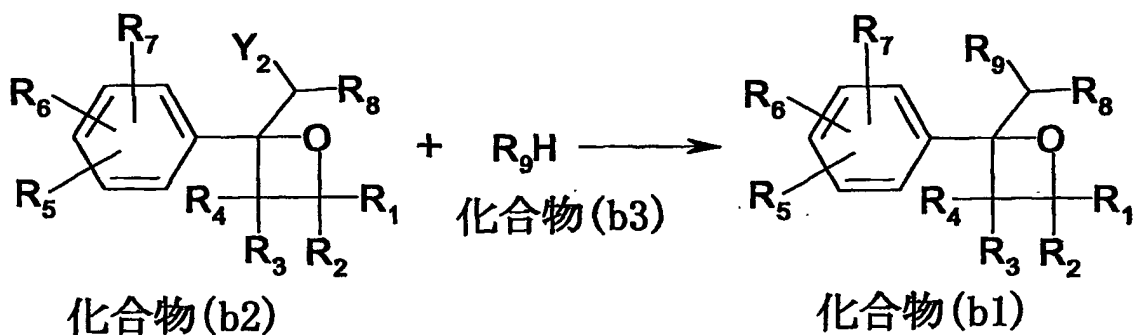
上記式中、W1は脱離基を示し、R<sup>0</sup>置換されていてもよい芳香族複素環基を示

し、X<sub>1</sub>は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、 $-\text{C}(=\text{O})-$  または  $-\text{C}(\text{H}(\text{OH})-$  を示し、Y<sub>1</sub>はCHまたはNを示し、m<sub>1</sub>は0～10の整数を示し、n<sub>1</sub>は1～5の整数を示し、環式基



は置換されていてもよい芳香族アゾール基を示し、環A<sub>1</sub>はさらに置換されていてもよい。

また、1-アルキル-1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法としては、例えば、下式化合物 (b 2) と下式化合物 (b 3) とを塩基の存在下または非存在下反応させる方法などが知られている (特開平5-170763号公報)。

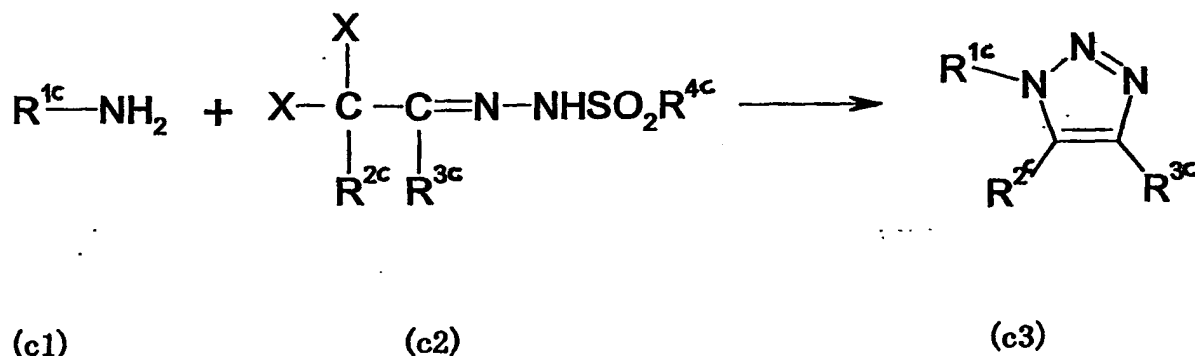


上記式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>8</sub>は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は一緒になってそれらの結合する炭素原子と共にシクロペンタン環又はシクロヘキサン環を形成してもよく、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基を示し、

$Y_2$ はハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示す。 $R_9$ は窒素原子を1ないし3個含有する5ないし6員複素環基（ただし、1H-1, 2, 4-トリアゾール基を除き、又当該複素環基は、1ないし3個の同一又は異なったハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基で置換されている。）を示す。

上述のような従来の製造法では、反応の選択性が低く、そのため収率が低いという問題点を有する。また、1H-1, 2, 3-トリアゾールの銀塩を用いる方法は、選択性はよいものの、高価な原料を使用する問題点を有し、工業的に有利な増殖因子受容体チロシンキナーゼ（特に、HER2）阻害作用を有する1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物の中間体の製造法が望まれている。

医薬品原料または印刷、画像処理薬剤の中間体として有用な1, 2, 3-トリアゾール化合物をヒドラゾン誘導体を使用して得る製造法としては、例えば、下式化合物(c1)と化合物(c2)とを中性または塩基性条件下反応させ、化合物(c3)を得る方法が知られている（特開平8-53425号公報）。



上記式中、 $R^{1c}$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいフェニル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されていてもよいベンジル基又は、アルキル基がハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルアミノ基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低

級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる1種の置換基で置換されていてもよいフェニルアミノ基又は、無機酸と塩を作っているアンモニウム基又は、アンモニアと塩を作っているカルボキシル基を示す。Xはハロゲン原子を示す。R<sup>2°</sup>、R<sup>3°</sup>は水素原子又は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を示す。R<sup>4°</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は、ベンゼン環がハロゲン原子、低級アルキル基あるいは低級アルコキシ基から選ばれる少なくとも1種の置換基で置換されいてもよいフェニル基を示す。

また、上記化合物(c 1)のようなアミン化合物の製造法としては、フタルイミドブチリルクロライドとクロロベンゼンとを無水塩化アルミニウム存在下、反応させ、得られた4-クロロ-4-フタルイミドブチロフェノンを酢酸および塩酸で処理し、4-クロロ-4-アミノブチロフェノン塩酸塩を得る方法が知られている〔ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.)、第9巻、945-949頁(1966)〕。

上述の化合物(c 3)を得る従来製造法では、化合物(c 1)からの収率は低かった。また化合物(c 1)のようなアミン化合物を得る従来の製造法は工程数が多いという問題点を有し、工業的に有利な増殖因子受容体チロシンキナーゼ(特に、HER2)阻害作用を有する1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物の中間体の製造法が望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、1-置換-1, 2, 3-トリアゾール誘導体の製造法を種々検討し、塩基の存在下2級または3級アルコール中で反応を行うか、または塩基の非存在下に反応を行うことにより、目的の1-置換-1, 2, 3-トリアゾール誘導体が、予想外にも選択的に高収率で得ることができ、この方法が工業的規模で十分満足できる製造法であることを初めて見出し、これらの知見に基づいて鋭意研究し、本発明を完成した。

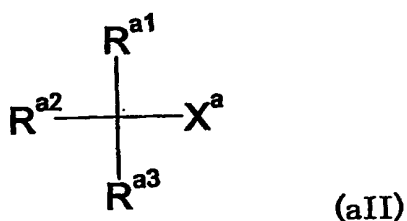
また、アルキルアミン化合物とヒドラゾン誘導体とを反応させた後、塩基で処理することにより、目的の1-置換-1, 2, 3-トリアゾール誘導体が、予想外に

も選択的に高収率で得ることができ、この方法が工業的規模で十分満足できる製造法であることを初めて見出し、これらの知見に基づいて鋭意研究し、本発明を完成した。

さらに、保護された4-ヒドロキシメチルオキサゾール化合物を中間体として經由する製法が、予想外にも目的物を高収率で得ることができ、この方法が工業的規模で十分満足できる製造法であることを初めて見出し、これらの知見に基づいて鋭意研究し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

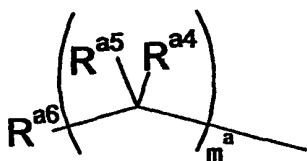
1. 式：



〔式中、 $X^a$ は脱離基、

$R^{a1}$ および $R^{a2}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有しているヒドロキシ、置換基を有しているチオール、置換基を有しているアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル、

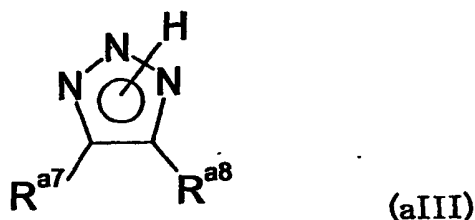
$R^{a3}$ は、式：



〔式中、 $R^{a4}$ および $R^{a5}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシルを示すか、あるいは $R^{a4}$ と $R^{a5}$ とが一緒になってオキソを形成し、



$R^{a6}$ は置換基を有していてもよい芳香族基、  
 $m^a$ は0ないし10の整数を示す]で表される基を示すか、あるいは  
 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ および $R^{a3}$ の2つまたは3つが隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する]で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(aII)とも略記する〕および式：

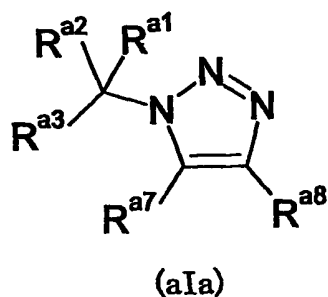


〔式中、 $R^{a7}$ および $R^{a8}$ は、それぞれ水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよいヒドロキシ、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシルを示す〕で表される化合物またはその塩を、

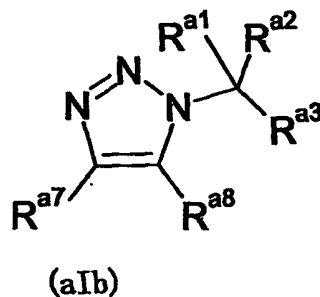
(1) 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させるか、または

(2) 塩基の非存在下、反応させる

ことを特徴とする式：



または

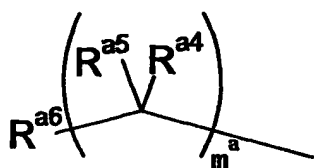


〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

2. 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させる前記1記載の製造法。

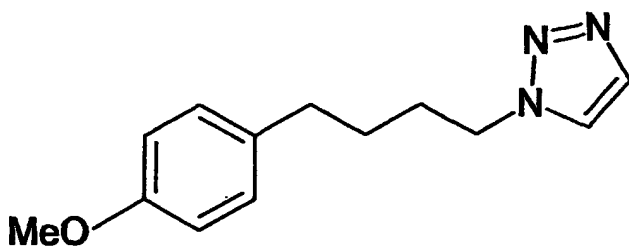
3. 塩基の存在下、3級アルコール中で反応させる前記1記載の製造法。

4.  $R^{a1}$ が水素原子である前記1記載の製造法。
5.  $R^{a1}$ および $R^{a2}$ が水素原子である前記1記載の製造法。
6.  $R^{a3}$ が式：



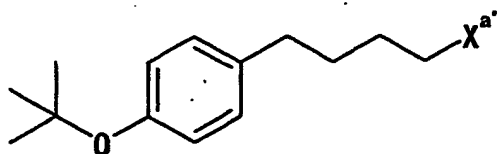
〔式中、各記号は前記1記載と同意義を示す〕で表される基である前記1記載の製造法。

7.  $R^{a4}$ および $R^{a5}$ が水素原子である前記6記載の製造法。
8.  $R^{a6}$ が置換基を有していてもよいフェニルである前記6記載の製造法。
9.  $m^a$ が3である前記6記載の製造法。
10.  $R^{a7}$ および $R^{a8}$ が水素原子である前記1記載の製造法。
11. 式：



で表される化合物の塩。

12. 式：

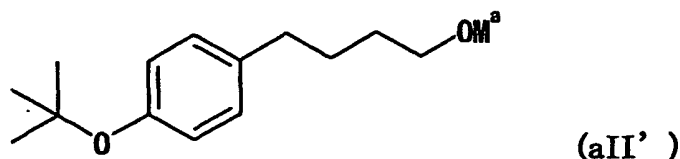


(aIIa)

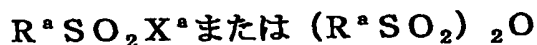
〔式中、 $X^{a'}$  はハロゲン原子、 $\text{OSO}_2\text{R}^a$ または $\text{OCOR}^a$  (ただし

R<sup>a</sup>は置換されていてもよい炭化水素基) で表される基を示す] で表される化合物  
[以下、化合物(aIIa)という]。

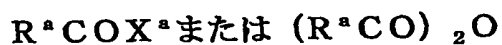
13. 式:



[式中、M<sup>a</sup>は水素原子、アルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を示す。]  
で表される化合物[以下、化合物(aII')という]と1) チオニルハライド[以下、  
化合物(aa)という]、2) オキサリルハライド[以下、化合物(ab)という]、3)  
式:

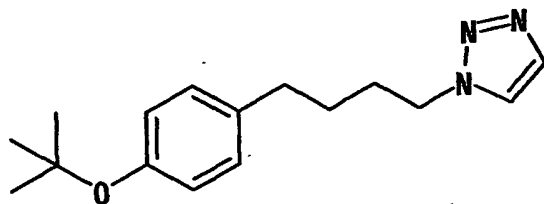


[式中、R<sup>a</sup>は置換されていてもよい炭化水素基を、X<sup>a</sup>は脱離基を示す] で表され  
る化合物[以下、化合物(ac)という] または4) 式:



[式中、R<sup>a</sup>およびX<sup>a</sup>は前記と同意義を示す] で表される化合物[以下、化合物(ad)  
という] とを塩基性条件下に反応させることを特徴とする化合物(aIIa)の製造法。

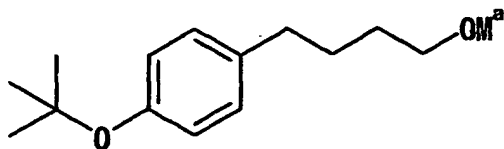
14. 式:



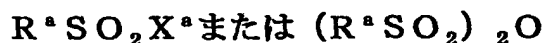
で表される化合物またはその塩[以下、化合物(aIe)ともいう]。

15. R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>a7</sup>およびR<sup>a8</sup>がそれぞれ水素原子で、R<sup>a3</sup>が3-[4-(*t*-ブトキシフェニル)]プロピルである前記1記載の製造法。

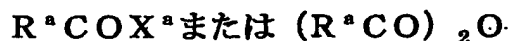
16. 式:



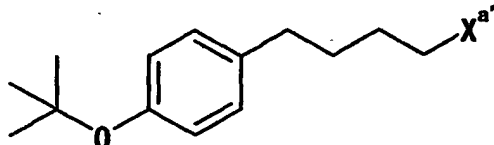
〔式中、 $M^a$ は水素原子、アルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を示す〕  
で表される化合物と 1) チオニルハライド、2) オキサリルハライド、3) 式：



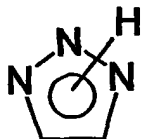
〔式中、 $R^a$ は置換されていてもよい炭化水素基を、 $X^a$ は脱離基を示す〕で表される化合物または 4) 式：



〔式中、 $R^a$ はおよび $X^a$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを塩基性条件下に反応させて式：

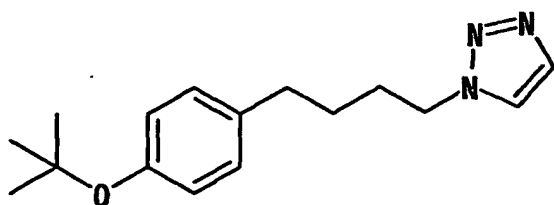


〔式中、 $X^{a'}$ はハロゲン原子、 $OSO_2 R^a$ または $OCOR^a$ （ただし $R^a$ は前記と同意義を示す）で表される基を示す〕で表される化合物を得、ついでこれに式：

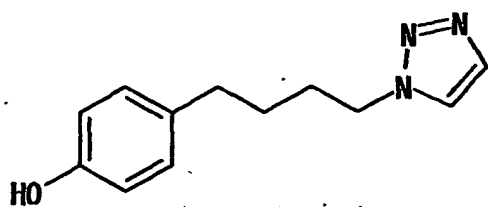


で表される化合物またはその塩を、

- (1) 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させるか、または
- (2) 塩基の非存在下、反応させて式：

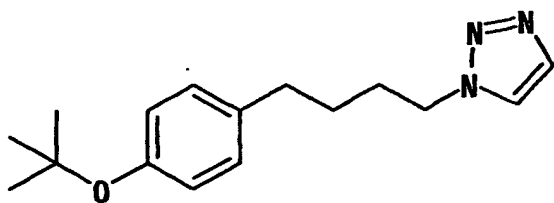


で表される化合物を得、ついでこれを脱保護することを特徴とする式：

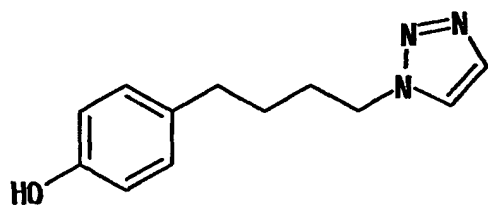


で表される化合物の製造法。

17. 式：

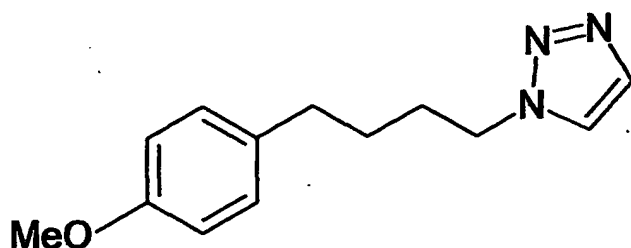


で表される化合物を脱保護することを特徴とする式：

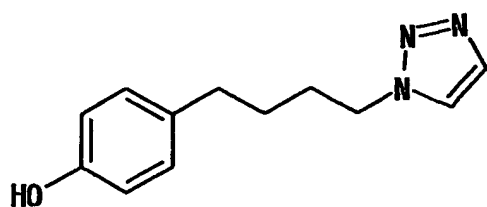


で表される化合物の製造法。

18. 式：

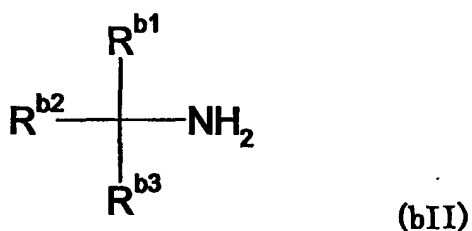


で表される化合物を脱保護することを特徴とする式：

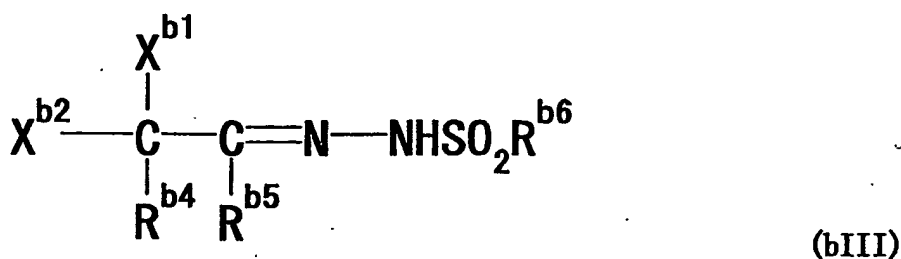


で表される化合物の製造法。

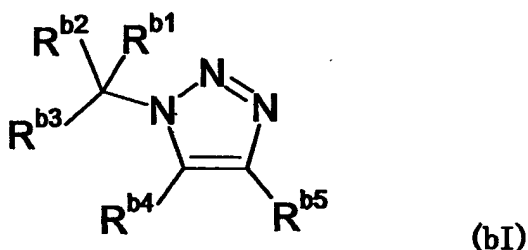
19. 式：



〔式中、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ および $R^{b3}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有しているヒドロキシ、置換基を有しているチオール、置換基を有しているアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシルを示すか、あるいは $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ および $R^{b3}$ の2つまたは3つが隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(bII)ともいう〕および式：



〔式中、 $X^{b1}$ および $X^{b2}$ は、それぞれハロゲン、 $R^{b4}$ および $R^{b5}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル、 $R^{b6}$ は、置換基を有していてもよいアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルを示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(bIII)ともいう〕を反応させた後、反応混合物を塩基で処理することを特徴とする式：

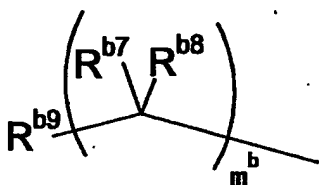


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(bI)ともいう〕の製造法。

20.  $R^{b1}$ が水素原子である前記19記載の製造法。

21.  $R^{b1}$ および $R^{b2}$ が水素原子である前記19記載の製造法。

22.  $R^{b^3}$ が式:



〔式中、 $R^{b7}$ および $R^{b8}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシルを示すか、あるいは $R^{b7}$ と $R^{b8}$ とが一緒になってオキシを形成し、 $R^{b9}$ は置換基を有していてもよい芳香族基、

$m^b$ は0ないし10の整数を示す〕で表される基である前記19記載の製造法。

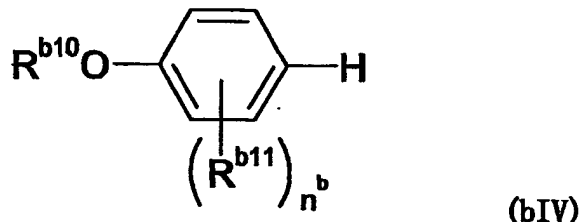
23.  $R^{b7}$ および $R^{b8}$ が水素原子、 $R^{b9}$ が置換基を有していてもよいフェニル、 $m^b$ が3である前記22記載の製造法。

24.  $R^{b1}$ および $R^{b2}$ が水素原子である前記23記載の製造法。

25.  $R^{b4}$ および $R^{b5}$ が水素原子である前記19記載の製造法。

26.  $R^{b6}$ がアルキルで置換されたフェニルである前記19記載の製造法。

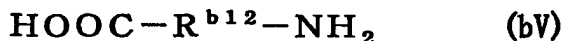
27. 式：



〔式中、 $R^{b10}$ は置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル、

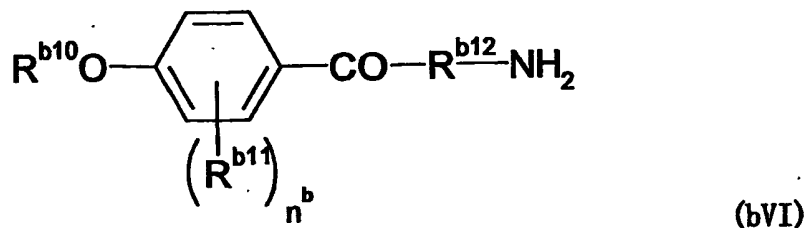
$R^{b11}$ は置換基、

$n^b$ は0ないし4の整数を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(bIV)ともいう〕および式：



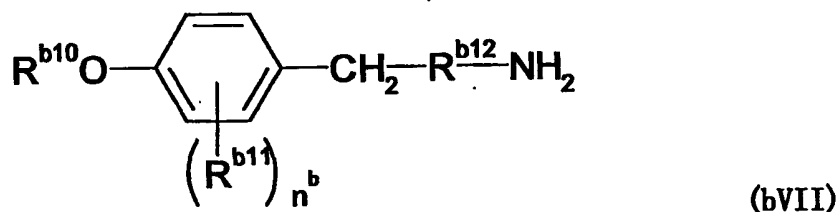
〔式中、 $R^{b12}$ は置換基を有していてもよいアルキレン、置換基を有していてもよいアルケニレンまたは置換基を有していてもよいアルキニレンを示す〕で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体〔以下、化合物(bV)ともいう〕を反応させることを特徴とする式：





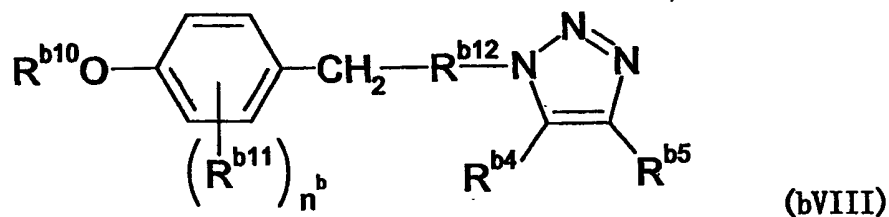
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

28. 化合物(bIV)および化合物(bV)を反応させ、得られる化合物(bVI)またはその塩を還元反応に付すことを特徴とする式：



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(bVII)ともいう〕の製造法。

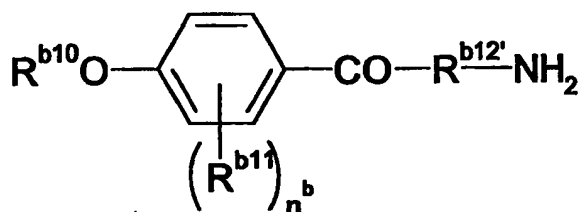
29. 化合物(bIV)および化合物(bV)を反応させ、得られる化合物(bVI)またはその塩を還元反応に付し、得られる化合物(bVII)を化合物(bIII)と反応させた後、反応混合物を塩基で処理することを特徴とする式：



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(bVIII)ともいう〕の製造法。

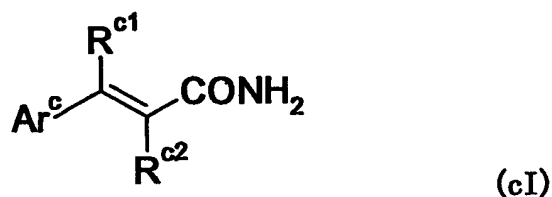
30.  $\text{R}^{b4}$ および $\text{R}^{b5}$ が水素原子、 $\text{R}^{b10}$ が $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{R}^{b12}$ がトリメチレンおよび $n$ が0である前記29記載の製造法。

31. 式:

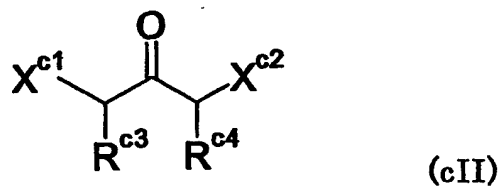


〔式中、 $R^{b12'}$  はトリメチレンを示し、その他の記号は前記27記載と同意義を示す〕で表される化合物のトリフルオロメタンスルホン酸塩。

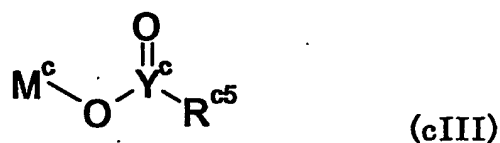
32. 式:



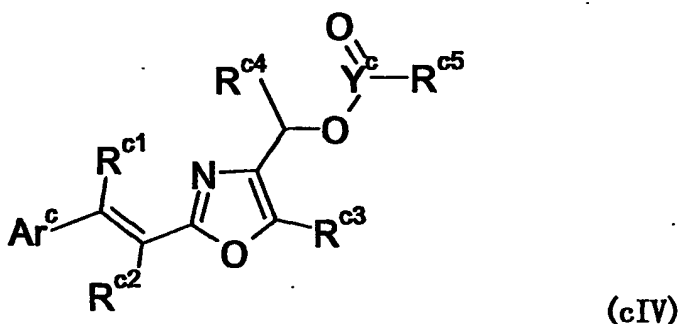
〔式中、 $Ar^c$ は置換基を有していてもよい芳香族基、 $R^{c1}$ および $R^{c2}$ は、それぞれ水素原子または低級アルキルを示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cI)ともいう〕と式:



〔式中、 $X^{c1}$ および $X^{c2}$ は、それぞれハロゲン、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ は、それぞれ水素原子または低級アルキルを示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cII)ともいう〕との反応混合物に、式:



〔式中、 $Y^{\circ}$ はC、SまたはSO、 $M^{\circ}$ は水素原子または金属、 $R^{\circ}$ は水素原子、低級アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいベンジルオキシまたは置換基を有していてもよいベンジルアミノを示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cIII)ともいう〕を反応させることを特徴とする式：



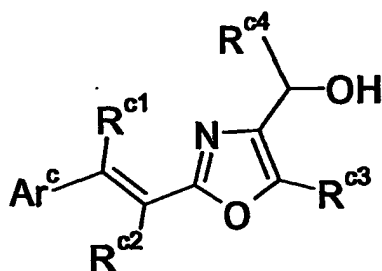
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cIV)ともいう〕の製造法。

33. Ar<sup>6</sup>が4-トリフルオロメチルフェニルである前記32記載の製造法。

34.  $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ が水素原子、 $R^{c5}$ がメチルである前記32記載の製造法。

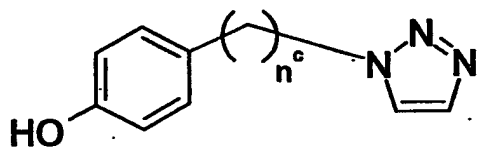
35. 化合物 (c IV) またはその塩。

36. 化合物(cIV)を加水分解反応または接触還元反応に付し、得られる式：



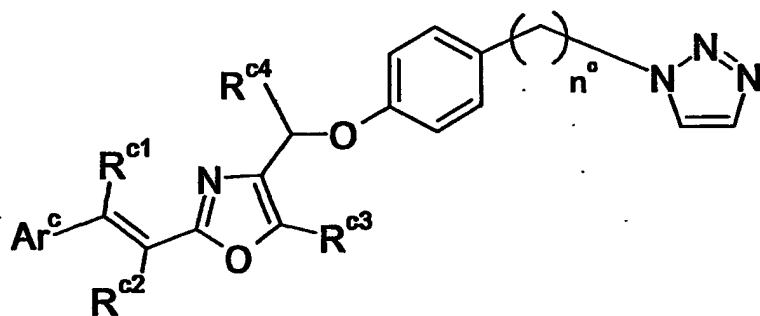
(cV)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cV)ともいう〕をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで式：



(cVI)

〔式中、 $n^c$ は1ないし10の整数を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cVI)ともいう〕とを反応させることを特徴とする式：



(cVII)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(cVII)ともいう〕の製造法。

37.  $Ar^c$ が4-トリフルオロメチルフェニルである前記36記載の製造法。

38.  $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ が水素原子、 $R^{c5}$ がメチル、 $n^c$ が4である前記36記載の製造法。

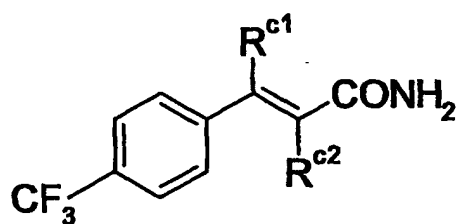
39. 化合物(cI)と化合物(cII)との反応混合物に、化合物(cIII)を反応させ、次いで加水分解反応または接触還元反応に付し、得られる化合物(cV)をスルホニル

化またはハロゲン化反応に付し、次いで化合物(cVI)とを反応させることを特徴とする化合物(cVII)またはその塩の製造法。

40. Ar<sup>c</sup>が4-トリフルオロメチルフェニルである前記39記載の製造法。

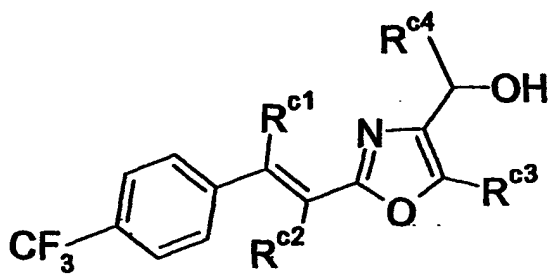
41. R<sup>c1</sup>、R<sup>c2</sup>、R<sup>c3</sup>およびR<sup>c4</sup>が水素原子、R<sup>c5</sup>がメチル、n<sup>c</sup>が4である前記39記載の製造法。

42. 式：



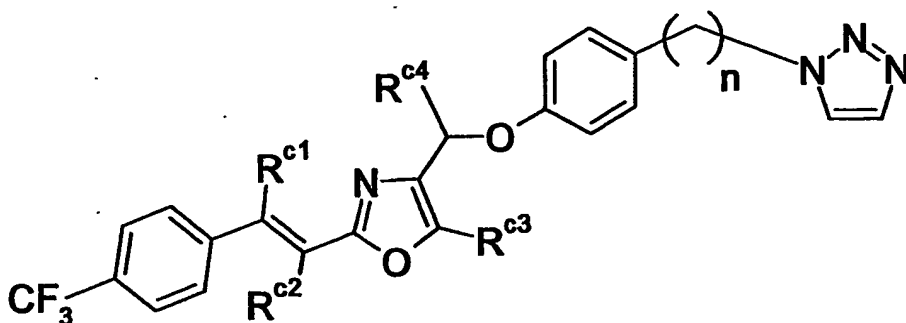
(cIa)

〔式中、各記号は前記32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と化合物(cII)またはその塩との反応混合物を加水分解反応に付し、得られる式：



(cVa)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで化合物(cVI)またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

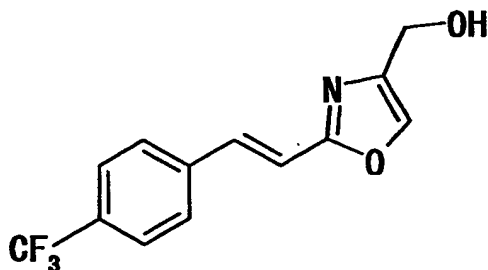


(cVIIa)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

43. 化合物(cIa)またはその塩と化合物(cII)またはその塩との反応混合物に、化合物(cVI)またはその塩を反応させることを特徴とする化合物(cVIIa)またはその塩の製造法。

44. 式：



で表される化合物。

45. 化合物(cVa)またはその塩をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで化合物(cVI)またはその塩とを反応させることを特徴とする化合物(cVIIa)またはその塩の製造法。

46. 1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール

47. 粉末X線回折において回折角が6.98, 14.02, 17.56, 21.10, 24.70度附近に特徴的なピークを有する前記46記載の結晶。

48. 前記46記載の結晶を含んでなる医薬組成物。

## 図面の簡単な説明

図1は参考例22で得られた化合物の粉末X線回折チャートを示す。

図2は実施例30で得られた化合物の粉末X線回折チャートを示す。

## 発明の詳細な説明

本明細書中「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど）などが挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが好ましい。

「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニルなど）などが好ましい。

「アルキニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニルなど）などが好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-6}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが好ましい。

「アリール」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなど）などが好ましい。

「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど）などが好ましい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基あるいは芳香族基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシなど）、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなど）、 $C_{7-16}$ アララルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ（例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなど）、 $C_{7-16}$ アララルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノなど）、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ（例、ジフェニルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど）、 $C_{7-16}$ アララルキルカルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニルなど）、 $C_{6-14}$ アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニルなど）、 $C_{7-16}$ アララルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）、5ないし6員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニ



コチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、カルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、5ないし6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなど)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノなど)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシなど)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイル

オキシ、5ないし7員飽和環状アミノ（例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロアゼピン-1-イルなど）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニルなど）などが挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなど）などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル（例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなど）などが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」の「 $C_{6-14}$ アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシなどが1ないし5個挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど）などが挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフ

ルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど）などが挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

本明細書中「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環または3環式）複素環、好ましくは (i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環または (iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、オキサゾール、トリアゾール、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザ

ン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾールなどが挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環または2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニルなどの芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などである。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基等がさらに好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

本明細書中「アシル」としては、例えば式： $-(C=O)-aR$ 、 $-(C=O)-OaR$ 、 $-(C=O)-NaRbR$ 、 $-(C=S)-NHaR$ または $-SO_2-cR$ 〔式中、 $aR$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、 $bR$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル、 $cR$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す〕で表されるアシルなどが挙げられる。

$R^{a10}$ 、 $R^{b14}$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中「置換基を有していてもよいアミノ」としては、(1) 置換基を1または2個有していてもよいアミノおよび(2) 置換基を有していてもよい環状アミノが挙げられる。

上記(1)の「置換基を1または2個有していてもよいアミノ」の「置換基」と

しては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシルなどが挙げられる。

上記「置換基を1または2個有していてもよいアミノ」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ」の「環状アミノ」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、C<sub>6-14</sub>アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニリル、3-ピフェニリル、4-ピフェニリル、2-アンスリルなど)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、

2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニルなど) などが1ないし3個挙げられる。

本明細書中「置換基を有しているアミノ」としては、(1) 置換基を1または2個有しているアミノおよび(2) 置換基を有している環状アミノが挙げられ、該「置換基」および「環状アミノ」は、上記(1) および(2) で詳述した「置換基」および「環状アミノ」が挙げられる。

上記式中、Ar<sup>o</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えばC<sub>6-14</sub>アリール、5ないし14員芳香族複素環基などが挙げられる。

該「C<sub>6-14</sub>アリール」としては、例えば、フェニル、ナフチル(例、1-ナフチル、2-ナフチルなど)、ビフェニル(例、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニルなど)、アンスリル(例、2-アンスリルなど) などが挙げられる。このうちフェニルが好ましい。

該「5ないし14員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の(単環または2環式) 芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えばチエニル(例、2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例、2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、2-イミダゾリル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル)、インドリル(例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル)、



ベンゾフラニル（例、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル）などが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシなどが1ないし5個挙げられる。

$X^a$ で示される「脱離基」としては、ハロゲン（フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード）、アルキルスルホニルオキシ（例、メチルスルホニルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシなど）、アリールスルホニルオキシ（例、p-トルエンスルホニルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルオキシなど）などが挙げられる。

$R^{a1}$ または $R^{a2}$ で、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ または $R^{b3}$ で示される「置換基を有しているヒドロキシ」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{a1}$ または $R^{a2}$ で、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ または $R^{b3}$ で示される「置換基を有しているチオール」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ 、 $R^{a7}$ または $R^{a8}$ で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ 、 $R^{a7}$ または $R^{a8}$ で示される「置換基を有していてもよいチオール」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{a6}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール、5ないし14員複素環基などが挙げられる。

該「 $C_{6-14}$ アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-アンスリルなどが挙げられる。このうちフェニルが好ましい。

該「5ないし14員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫

黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環または2環式）複素環基が挙げられる。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

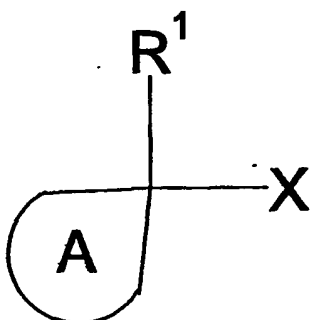
該「芳香族基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ で示されるハロゲンとしては、たとえばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

$X^{a1}$ で示されるハロゲン原子としては、たとえばクロロ、ブロモ、ヨードなどが挙げられる。

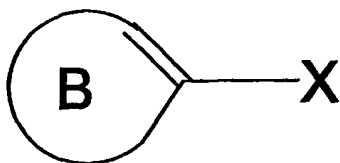
$M^a$ で示されるアルカリ金属原子としては、たとえばリチウム、カリウム、ナトリウムなどが挙げられ、アルカリ土類金属としては、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。

$R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ および $R^{a3}$ の2つが、あるいは $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ および $R^{b3}$ の2つが、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する場合、化合物 (aII)、(bII) は、例えば式



〔式中、A環は置換基を有していてもよい環を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>a1</sup>またはR<sup>b1</sup>、XはX<sup>a</sup>または-NH<sub>2</sub>を示す〕で表される。

R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>およびR<sup>a3</sup>の3つが、あるいはR<sup>b1</sup>、R<sup>b2</sup>およびR<sup>b3</sup>の3つが、隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する場合、化合物 (aII)、(bII) は、式



〔式中、B環は置換基を有していてもよい環を示し、他の記号は前記と同意義である〕で表される。

R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>およびR<sup>a3</sup>の2つまたは3つ、およびR<sup>b1</sup>、R<sup>b2</sup>およびR<sup>b3</sup>の2つまたは3つで形成される「置換基を有していてもよい環」の「環」としては、例えば3ないし8員同素または複素環などが挙げられる。

該「3ないし8員同素環」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンなどのC<sub>3-8</sub>シクロアルケン、シクロヘプチン、シクロオクチンなどC<sub>3-8</sub>シクロアルキン、ベンゼンなどが挙げられる。

該「3ないし8員複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、モルホリ

ン、チオモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、ピリジン、ピリミジン、オキサゾール、チアゾール、キノリン、ベンゾチオフェンなどの3ないし8員複素環が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい環」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

該「環」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$X^{b1}$ または $X^{b2}$ で示される「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

$R^{b4}$ 、 $R^{b5}$ 、 $R^{b7}$ または $R^{b8}$ で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{b4}$ 、 $R^{b5}$ 、 $R^{b7}$ または $R^{b8}$ で示される「置換基を有していてもよいチオール」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{b6}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが1ないし5個挙げられる。

$R^{b6}$ で示される「置換基を有していてもよいフェニルを示す」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが1ないし5個挙げられる。

R<sup>b0</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えばC<sub>6-14</sub>アリール、5ないし14員複素環基などが挙げられる。

該「C<sub>6-14</sub>アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、2-アンスリルなどが挙げられる。このうちフェニルが好ましい。

該「5ないし14員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環または2環式）複素環基が挙げられる。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

該「芳香族基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R<sup>b1</sup>で示される「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。

R<sup>b12</sup>で示される「置換基を有していてもよいアルキレン」の「アルキレン」としては、例えば、-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(C

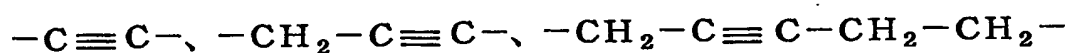
$\text{H}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8-$  などの  $\text{C}_{1-10}$  アルキレンが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキレン」の「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$\text{R}^{b12}$ で示される「置換基を有していてもよいアルケニレン」の「アルケニレン」としては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  などの  $\text{C}_{2-10}$  アルケニレンが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルケニレン」の「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$\text{R}^{b12}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキニレン」の「アルキニレン」としては、例えば、



などの  $\text{C}_{2-10}$  アルキニレンが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキニレン」の「置換基」としては、例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

該「芳香族基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ または $R^{a5}$ で示される「低級アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などが挙げられる。

$R^{a6}$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル」、「置換基を有していてもよいベンジルオキシ」および「置換基を有していてもよいベンジルアミノ」の「置換基」としては、上記 $Ar^a$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」が1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

$X^{a1}$ または $X^{a2}$ で示される「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

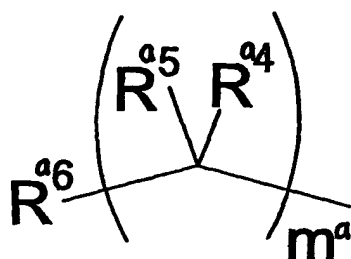
$M^a$ で示される「金属」としては、例えばアルカリ金属（例、リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例、マグネシウム、カルシウムなど）などが挙げられる。

カルボン酸の反応性誘導体としてはたとえば酸ハライド（酢酸クロライド、酢酸ブromaidなど）、酸無水物（無水酢酸など）等が挙げられる。

$R^{a1}$ は好ましくは水素原子である。

$R^{a1}$ および $R^{a2}$ が水素原子である場合がさらに好ましい。

$R^{a3}$ は好ましくは、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基である。

さらに好ましくは $R^{a4}$ および $R^{a6}$ が水素原子である。

$R^{a6}$ は好ましくは置換基（好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシ、特に tert-ブトキシ）を有していてもよいフェニルである。

$m^a$ は好ましくは3または4である。

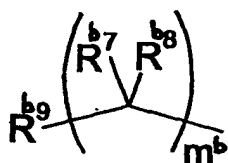
$R^{a7}$ は好ましくは水素原子である。

$R^{a8}$ は好ましくは水素原子である。

$R^{b1}$ は好ましくは水素原子である。

$R^{b1}$ および $R^{b2}$ が水素原子である場合がさらに好ましい。

$R^{b3}$ は好ましくは、式



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される基である。

さらに好ましくは $R^{b7}$ および $R^{b8}$ が水素原子である。

$R^{b8}$ は好ましくは置換基（好ましくは $C_{1-6}$ アルコキシ）を有していてもよいフェニルである。

$m^b$ は好ましくは3である。

$R^{b4}$ および $R^{b6}$ は好ましくは水素原子である。

$R^{b6}$ は好ましくは置換基（好ましくはアルキル）を有していてもよいフェニルで



ある。

$R^{b10}$ は好ましくは置換基を有していてもよい炭化水素基(好ましくはアルキル)、さらに好ましくは $C_{1-3}$ アルキルである。

$n^b$ は好ましくは0である。

$R^{b12}$ は好ましくは置換基を有していてもよいアルキレン、さらに好ましくはトリメチレンである。

$Ar^c$ は、好ましくは置換基を有していてもよいフェニルである。さらに好ましくは4-トリフルオロメチルフェニルである。

$R^{c1}$ は、好ましくは水素原子である。

$R^{c2}$ は、好ましくは水素原子である。

$R^{c3}$ は、好ましくは水素原子である。

$R^{c4}$ は、好ましくは水素原子である。

$Y^c$ は、好ましくは炭素原子である。

$M^c$ は、好ましくはアルカリ金属(例、リチウム、ナトリウム、カリウムなど)である。

$R^{c6}$ は、好ましくは低級アルキルである。さらに好ましくはメチルである。

$n^c$ は、好ましくは4である。

化合物(cIV)は、新規な化合物であり、具体例としては、4-(アセトキシメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾールまたはその塩が挙げられる。

明細書中の式(aIa)、(aIb)、(bI)、(cI)~(cVII)、(cIa)、(cVa)、(cVIIa)などで表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩などが挙げられる。

無機酸との塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

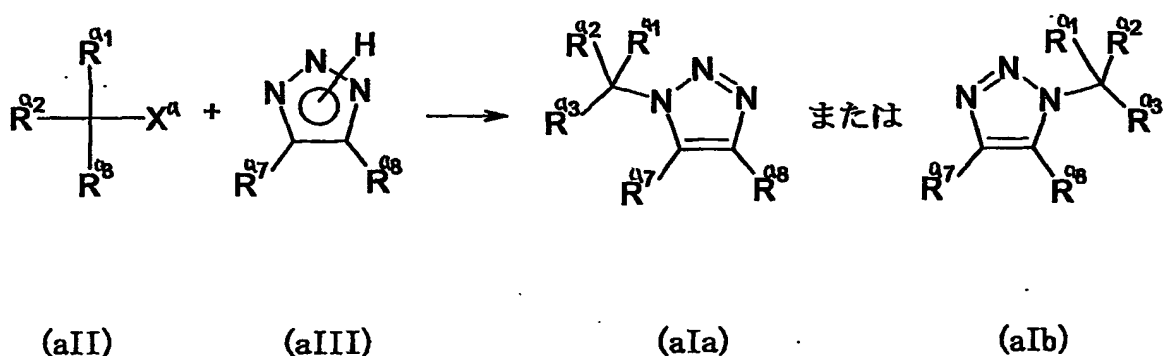
有機酸との塩としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

無機塩基との塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

チロシンキナーゼ（特に、HER 2）阻害作用を有する1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物の中間体として有用である化合物 (aIa) または (aIb) の製造法について、以下に述べる。

化合物 (aII) および化合物 (aIII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。



上記式中、各記号は前記と同意義を示す。

(反応 a 1)

化合物 (aII) および化合物 (aIII) を塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させ、化合物 (aIa) または (aIb) を得る。

化合物 (aIII) の使用量は、化合物 (aII) 1 モルに対し、約 0.1 ~ 10 モル、好ましくは約 0.5 ~ 3.0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (aII) 1 モルに対し、約 0.1 ~ 10 モル、好ましくは約 0.5 ~ 3.0 モルである。

該「塩基」としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウムなど)、金属炭化水素 (例、ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、有機塩基 (例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類; またはピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基など) などが挙げられる。このうち、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。

該「2級または3級アルコール」としては、例えばイソプロピルアルコール、2-ブタノールなどの2級アルコール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなどの3級アルコールなどが挙げられる。このうち、3級アルコールが好ましい。

本反応は、2級または3級アルコールに加え、反応に不活性な溶媒中で行ってもよい。該「不活性な溶媒」としては、例えばハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、芳香族炭化

水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジグリムなど）、脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、1級アルコール類（例、メタノール、エタノール）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

本反応は、必要に応じ、無機塩（例、ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化カリウムなどのハロゲン化アルカリ金属塩など）の存在下で行う。

反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約20～130℃である。反応時間は通常約0.5～100時間、好ましくは約1～20時間である。

かくして得られる化合物（aIa）または（aIb）は、自体公知の分離手段（例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど）により、反応混合物から単離、精製することができる。

好ましくは、上記反応後、酸を添加し、化合物（aIa）または（aIb）の塩として単離、精製する方法などが挙げられる。該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの鉱酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。該「酸」の使用量は、化合物（aII）1モルに対し、約0.3～5.0モル、好ましくは約0.8～1.5モルである。

#### （反応 a 2）

化合物（aII）および化合物（aIII）を塩基の非存在下、反応させ、化合物（aIa）または（aIb）を得る。

化合物（aIII）の使用量は、化合物（aII）1モルに対し、約0.1～100モル、好ましくは約0.5～5モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該「不活性な溶媒」としては、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど）、エーテル類（例、ジグライム、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。このうち、トルエン、ジグライム、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、2-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなどが好ましい。

本反応は、必要に応じ、無機塩（例、ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、臭化カリウムなどのハロゲン化アルカリ金属塩など）の存在下で行う。

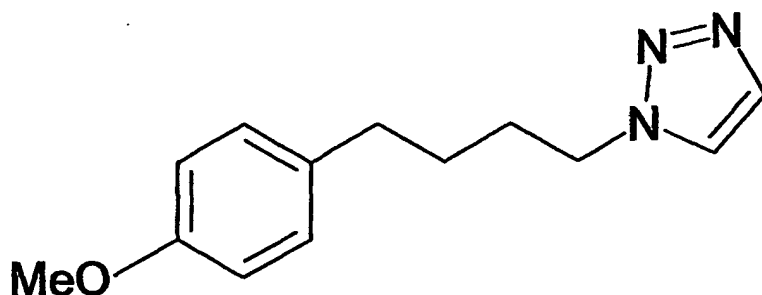
反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約20～130℃である。反応時間は通常約0.5～100時間、好ましくは約1～50時間である。

かくして得られる化合物 (aIa) または (aIb) は、自体公知の分離手段（例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど）により、反応混合物から単離、精製することができる。

好ましくは、上記反応後、酸を添加し、化合物 (aIa) または (aIb) の塩として単離、精製する方法などが挙げられる。該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの鉱酸類、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。該「酸」の使用量は、化合物 (aII) 1モルに対し、約0.3～5.0モル、好まし

くは約0.8 ~ 1.5モルである。

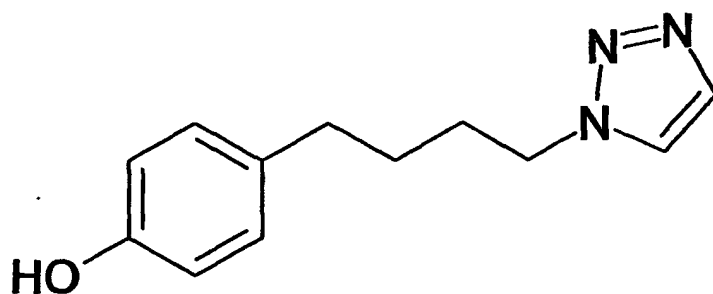
化合物 (aIa) または (aIb) 中、式



で表される化合物の塩は新規である。該「塩」としては、上記の式 (aIa) で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。このうち、塩酸塩、メタンスルホン酸塩などの酸付加塩が好ましい。

化合物 (aIa) および (aIb) 中、式 (aIe) で表される化合物またはその塩は新規である。該塩としては上記 (aIa) で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。

化合物 (aIe) を脱保護反応に付すことにより式：



(aIf)

で表される化合物またはその塩を製造することができる。該塩としては上記 (aIa) で表される化合物の塩と同様のものが挙げられる。この脱保護反応は保護された水酸基を脱保護する通常的手段の中でも緩和な条件で行うことができ、工業的に有利である。たとえば、常法にしたがい化合物 (aIe) を酸の存在下、反応させることにより、水酸基の保護基である *t*-ブチル基を除去して脱保護することがで

きる。該「酸」としては、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸、臭化水素酸、塩素酸、過塩素酸、臭素酸、過臭素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸などの鉱酸類が挙げられる。溶媒は用いても用いなくてもよい。酸は、希釈してもしなくてもよいが、希釈する場合は、0.01N—5N程度がよい。反応温度は、0から100℃好ましくは20℃から70℃である。反応時間は通常0.1—5時間、好ましくは、0.1—2時間である。

化合物(a I e)は、化合物(a I I)中、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、がいずれも水素原子で $R^{a3}$ が3—〔4—(tert-ブトキシフェニル)〕プロピルである化合物〔化合物(a I I a)〕とトリアゾールとを反応させることにより製造することができる。

化合物(a I I a)は、たとえば塩基性条件下、化合物(a I I')と化合物(a a)、(a b)または(a c)とを反応させることにより製造することができる。すなわち、化合物(a I I')と化合物(a a)または(a b)とを反応させることにより化合物(a I I a)中、 $X^{a'}$ がハロゲンである化合物を製造することができ、化合物(a I I')と化合物(a c)とを反応させることにより化合物(a I I a)中、 $X^{a'}$ が $OSO_2R^a$ である化合物を製造することができ、化合物(a I I')と化合物(a d)とを反応させることにより化合物(a I I a)中、 $X^{a'}$ が $OCOR^a$ である化合物を製造することができる。これらの反応はいずれも塩基性条件下で行われる。化合物(a I I')として $M^a$ がアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子であるものを用いる場合はそれ自体が塩基性を示すので塩基を添加する必要はないが、化合物(I I<sup>a'</sup>)として $M^a$ が水素原子であるものを用いる場合は、通常反応液中に塩基を添加して行われる。該「塩基」としては、たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの第三級アミン類、またはピリジン、ピコリンなどの複素環芳香族有機塩基類などが好ましく用いられる。

化合物(a I I')と化合物(a a)または(a b)を反応させる場合は、通常反応に不活性な溶媒中、塩基性条件下で行われる。あるいは該「塩基」を溶媒とし

てもいてもよい。該「溶媒」としては、たとえば、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、イソプロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類が挙げられる。反応温度は通常0-100℃、好ましくは10-70℃である。

化合物 (a I I') と化合物 (a c) または (a d) との反応は常法に従って行うことができ、通常反応に不活性な有機溶媒中、塩基性条件下に行われる。あるいは、該「塩基」を溶媒として用いてもよい。該「反応」に不活性な有機溶媒としては、たとえば、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、イソプロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類などが挙げられる。通常化合物 (a I I') を含む溶液を内温10℃以下に冷却し、これに攪拌しながら化合物 (a a) を滴下し、5-20℃で10分-6時間反応させることによって行うことができる。

また、化合物 (a I I a) 中、X<sup>a'</sup> がOSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>またはOCOR<sup>a</sup>である化合物はこれにさらにハロゲン化合物と反応させることにより化合物 (a I I a) 中、X<sup>a'</sup> がハロゲンである化合物を製造することができる。

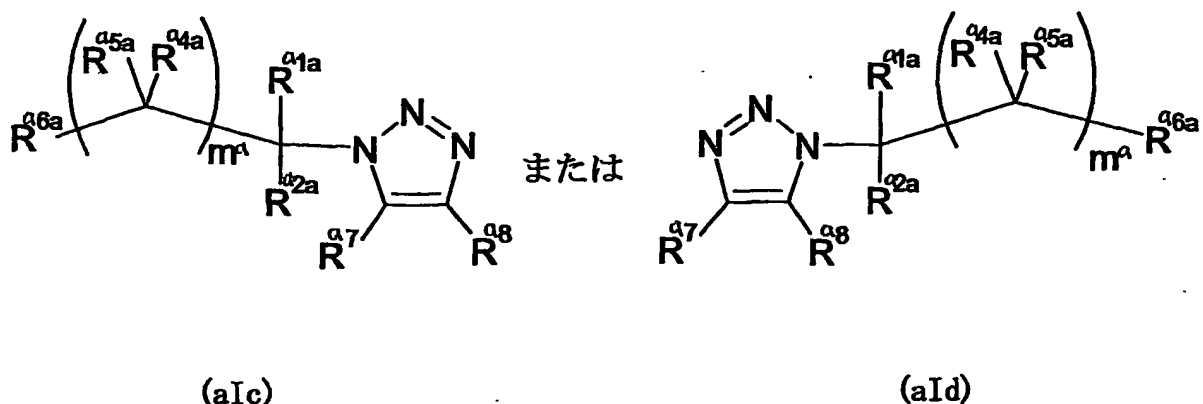
上記 (a I I') と化合物 (a c) と反応させて製造したスルホニルオキシ化合物 [式 (a I I a) 中X<sup>a'</sup> がOSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>である化合物] と、ハロゲン化合物と作用させることで、式 (a I I a) 中X<sup>a'</sup> がハロゲンである化合物を製造することができる。通常、上記スルホニルオキシ化合物を溶媒中で、ハロゲン化合物 [たとえば、ハロゲン化アルカリ (たとえば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなど)、ピリジニウムハ



ライド（ピリジニウムクロライド、ピリジニウムブロマイド、ピリジニウムヨウダ  
イドなど）、ハロゲン化水素酸（たとえば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など）、  
3級アミンのハロゲン化水素酸塩（たとえばトリメチルアミンの塩酸塩、トリメチ  
ルアミン臭化水素酸塩、トリエチルアミンの塩酸塩、トリエチルアミン臭化水素酸  
塩など）など]を塩基〔無機塩基（例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金  
属；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属；アンモニウムなどの水酸  
化物）、有機塩基（例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコ  
リンなど）〕の存在下で反応させる。あるいは、化合物（a I I'）と化合物（a  
c）中Xが $\text{OSO}_2\text{R}^a$ である化合物とを反応させたのちに、ハロゲン化合物を反  
応させることによっても、（a I I a）の $\text{X}^a$ がハロゲンである化合物を製造す  
ることができる。溶媒としては、不活性なものであればよい。ジエチルエーテル、  
ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなど  
の鎖状あるいは環状のエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコ  
ールなどの炭素数1から5の鎖状アルコール類、アセトン、2-ブタノン、2-ペ  
ンタノン、3-ペンタノンなどのケトン類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエ  
ーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ア  
セトニトリル、プロピオニトリル、イソプロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸  
エチル、酢酸イソプロピルなどのエステル類、N、N-ジメチルアセトアミド、N、  
N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類などが挙げられ  
る。あるいは、該「塩基」を溶媒として単独に用いてもよい。反応温度は、室温か  
ら溶媒の沸点、好ましくは25℃から溶媒の沸点である。反応は、通常、一般的な  
分析手法を用いて原料の減少を確認し、反応を終了させることができる。

このようにして得られる化合物（a I I a）は新規である。

化合物（a Ia）または（a Ib）中、例えば、式



〔式中、 $R^{a1a}$ 、 $R^{a2a}$ 、 $R^{a4a}$  および  $R^{a5a}$  が水素原子、 $R^{a6a}$  は、置換基として (i) 置換基を有していてもよいヒドロキシまたは (ii) 置換基を有していてもよいチオールを有するフェニル、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平 11-60571 号公報に記載の方法またはこれに準じた方法に従って、医薬などとして有用な 1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物に変換できる。

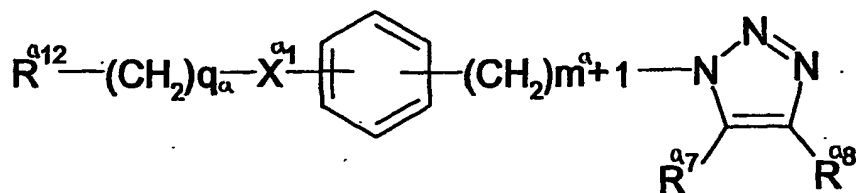
R<sup>a6</sup>で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシで置換されたフェニル」の「置換基を有していてもよいヒドロキシ」としては、前記のR<sup>a4</sup>またはR<sup>a5</sup>で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」と同様のものが挙げられる。

$R^{a\text{ 6a}}$ で示される「置換基を有していてもよいチオールで置換されたフェニル」の「置換基を有していてもよいチオール」としては、前記の $R^{a\text{ 4}}$ または $R^{a\text{ 5}}R^{a\text{ 8}}$ で示される「置換基を有していてもよいチオール」と同様のものが挙げられる。

具体例としては、化合物 (aIc) または (aId) を、必要に応じ、自体公知の脱保護反応に付し、次いで式

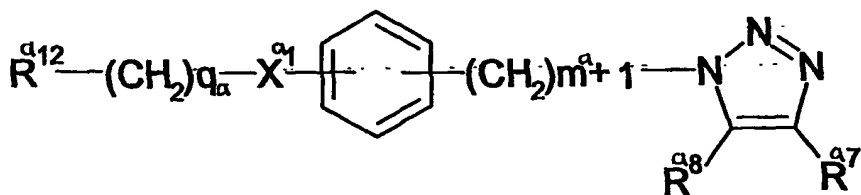


〔式中、 $R^{al2}$ は置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $q_a$ は1ないし5の整数、 $W^a$ は脱離基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (aIV) と略記〕と反応させ、式



(aVa)

または



(aVb)

〔式中、 $X^{a1}$ は酸素原子、硫黄原子、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(aVa)あるいは(aVb)ともいう〕を得る。

化合物(aIV)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

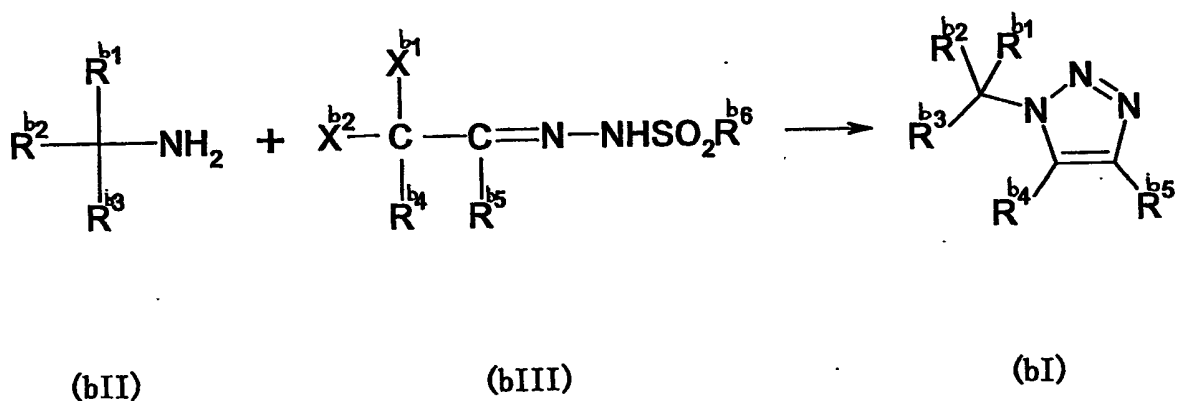
$W^a$ で示される「脱離基」としては、 $X^a$ で示される「脱離基」と同様のものなどが挙げられる。

$R^{a12}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環または2環式）複素環基などが挙げられ、具体例としては、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリ

ル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニルなどが挙げられる。好ましくは2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルなどのオキサゾリルである。

R<sup>a1,2</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「置換基」としては、前記R<sup>a4</sup>またはR<sup>a5</sup>で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」、「置換基を有していてもよいチオール」、「置換基を有していてもよいアミノ」、「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アシル」などが1ないし5個挙げられる。このうち置換基を有していてもよい炭化水素基が好ましく、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールで置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニレンがさらに好ましい。

(反応 b 1)



上記式中、各記号は前記と同意義を示す。

化合物 (bII) および化合物 (bIII) を反応させた後、反応混合物を塩基で処理

し、化合物 (bI) を得る。

化合物 (bII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法、あるいは後述の反応Bの方法等に従って製造してもよい。

化合物 (bIII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

化合物 (bIII) の使用量は、化合物 (bII) 1モルに対し、約0.1～10モル、好ましくは約0.5～3モルである。

化合物 (bII) と化合物 (bIII) との反応は、反応に不活性な溶媒中で行うのが好ましい。該「不活性な溶媒」としては、例えばハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、エーテル類 (例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、脂肪族炭化水素類 (例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど)、アミド類 (例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど)、スルホキシド類 (例、ジメチルスルホキシドなど)、ニトリル類 (例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。このうち、好ましくはメタノールである。

反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約10～80℃である。反応時間は通常約0.2～20時間、好ましくは約0.5～3時間である。

次いで反応混合物を塩基で処理し、化合物 (bI) を得る。

塩基での処理は、通常、反応混合物と塩基とを混合するか、反応混合物を濃縮した後、濃縮物と塩基とを混合することにより行われる。

塩基の使用量は、化合物 (bII) 1 モルに対し、約 0.1 ~ 500 モル、好ましくは約 1 ~ 200 モルである。

該「塩基」としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム)、金属炭化水素 (n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム)、有機塩基 (例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類; またはピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基など)、などが挙げられる。このうち、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩が好ましい。さらに好ましくは、炭酸水素ナトリウムである。

塩基は、それ自体を用いてもよく、また、不活性な溶媒に溶解して用いてもよい。

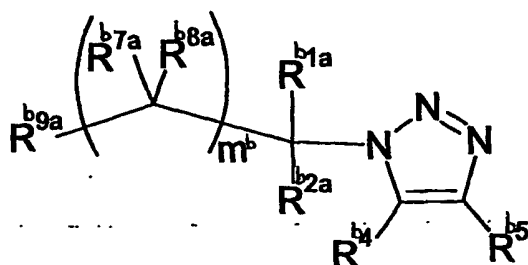
該「不活性な溶媒」としては、前記の「不活性な溶媒」が挙げられる。

塩基での処理温度は、通常約 0 ~ 70 °C、好ましくは約 10 ~ 40 °C である。塩基を添加した後、反応混合物を静置してもよく、攪拌してもよく、また直ちに化合物 (bI) の単離、精製に付してもよい。反応混合物を静置または攪拌する場合には、静置時間または攪拌時間は、通常約 0.01 ~ 5 時間、好ましくは約 0.1 ~ 2 時

間である。

かくして得られた化合物 (bI) は、自体公知の分離手段 (例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど) により、反応混合物から単離、精製することができる。

化合物 (bI) 中、例えば、式



(bIa)

〔式中、 $R^{b1a}$ 、 $R^{b2a}$ 、 $R^{b7a}$  および  $R^{b8a}$  が水素原子、 $R^{b9a}$  は、置換基として (i) 置換基を有していてもよいヒドロキシまたは (ii) 置換基を有していてもよいチオールを有するフェニル、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平 11-60571 号公報に記載の方法またはこれに準じた方法に従って、医薬などとして有用な 1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物に変換できる。

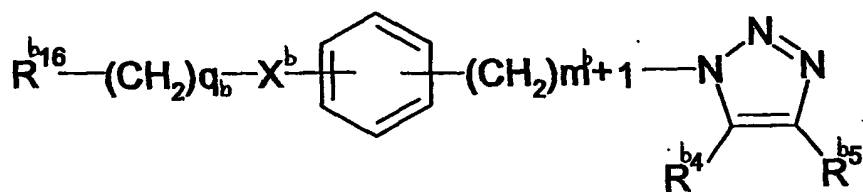
$R^{b9a}$  で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシで置換されたフェニル」の「置換基を有していてもよいヒドロキシ」としては、前記の  $R^{b4}$  または  $R^{b5}$  で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」と同様のものが挙げられる。

$R^{b9a}$  で示される「置換基を有していてもよいチオールで置換されたフェニル」の「置換基を有していてもよいチオール」としては、前記の  $R^{b4}$  または  $R^{b5}$  で示される「置換基を有していてもよいチオール」と同様のものが挙げられる。

具体例としては、化合物 (bIa) を、必要に応じ、自体公知の脱保護反応に付し、式



〔式中、 $R^{b16}$ は置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $q_b$ は1ないし5の整数、 $W^b$ は脱離基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (bIX) と略記〕と反応させ、式



(bX)

〔式中、 $X^b$ は酸素原子、硫黄原子、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下化合物 (bX) ともいう〕を得る。

化合物 (bIX) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

$W^b$ で示される「脱離基」としては、ハロゲン（フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード）、アルキルスルホニルオキシ（例、メチルスルホニルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシなど）、アリールスルホニルオキシ（例、p-トルエンスルホニルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリールスルホニルオキシなど）などが挙げられる。

$R^{b16}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環または2環式）複素環基などが挙げられ、具体例としては、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-オキサ

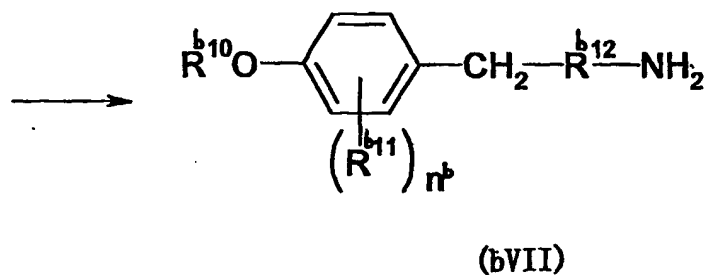
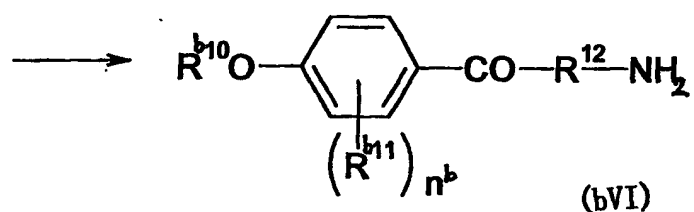
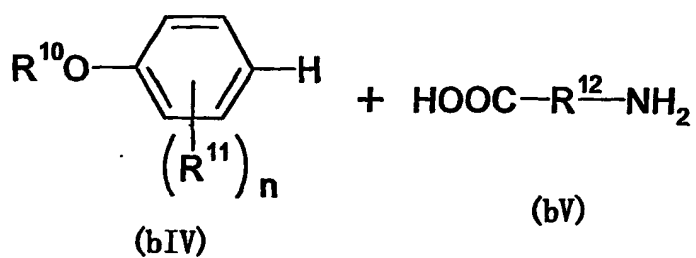


ゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、2-ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニルなどが挙げられる。好ましくは2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルなどのオキサゾリルである。

$R^{b16}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」の「置換基」としては、前記 $R^{b4}$ または $R^{b6}$ で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシ」、「置換基を有していてもよいチオール」、「置換基を有していてもよいアミノ」、「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アシル」などが1ないし5個挙げられる。このうち置換基を有していてもよい炭化水素基が好ましく、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリアルで置換された $C_{2-6}$ アルケニレンがさらに好ましい。

また、化合物 (bII) のようなアミン化合物は、以下の反応 b 2 の方法に従っても製造できる。

(反応 b 2)



上記式中、各記号は前記と同意義を示す。

化合物 (bIV) および化合物 (bV) を反応させ、化合物 (bVI) を得、次いで還元反応に付し、目的とするアミン化合物〔化合物 (bVII) 〕を得る。

化合物 (bIV) と化合物 (bV) との反応において、化合物 (bV) の使用量は、化合物 (bIV) 1 モルに対し、約 0.1 ～ 10 モル、好ましくは約 1 ～ 2 モルである。

化合物 (bIV) と化合物 (bV) との反応は、所望により酸の存在下にて行う。

該「酸」としては、例えば、ルイス酸 (例、無水塩化アルミニウム、塩化亜鉛、

塩化錫など)、強酸(例、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸など)が挙げられる。

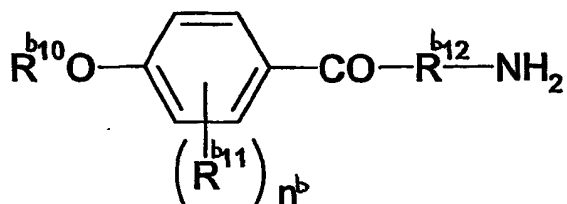
該「酸」の使用量は、化合物(bIV) 1モルに対し、約0.1~100モル、好ましくは約1~10モルである。

化合物(bIV)と化合物(bV)との反応は、無溶媒下または反応に不活性な溶媒中で行う。該「不活性な溶媒」としては、例えばハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシドなど)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。好ましくは無溶媒下である。

反応温度は、通常約-100~200℃、好ましくは約0~100℃である。反応時間は通常約0.1~50時間、好ましくは約0.5~10時間である。

かくして得られた化合物(bVI)は、反応液のままか粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物(bVI)中、式



[式中、 $R^{bl2}$ がトリメチレン、その他の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物のトリフルオロメタンスルホン酸塩は新規である。

化合物 (bVI) を還元反応に付し、化合物 (bVII) を得る。

還元反応は、自体公知の接触還元反応に従って行えばよい。化合物 (bVI) および触媒量の金属触媒 (例、ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素など) を、不活性溶媒中、0～100気圧、好ましくは0～5気圧の水素圧下で行う。

該「不活性な溶媒」としては、例えばハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、エーテル類 (例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、脂肪族炭化水素類 (例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど)、アミド類 (例、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど)、スルホキシド類 (例、ジメチルスルホキシドなど)、ニトリル類 (例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)、有機酸 (例、酢酸など)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。このうち、好ましくはエーテル類、酢酸などである。

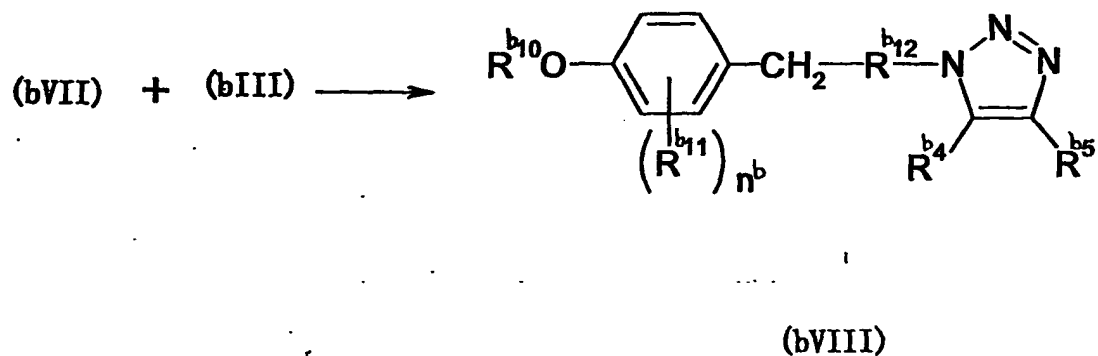
反応温度は、0～100℃、好ましくは20～70℃である。反応時間は通常約0.5～100時間、好ましくは約1～50時間である。

かくして得られた化合物 (bVII) は、反応液のままか粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (bVII) は、化合物 (bIII) と反応させることにより、チロシンキナーゼ (特に、HER2) 阻害作用を有する1-置換-1,2,3-トリアゾール化合物

の中間体として有用である化合物 (bVIII) に変換できる。

(反応 b 3)

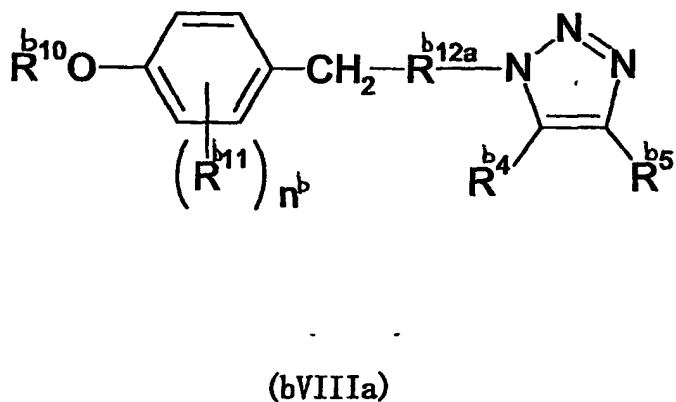


上記式中、各記号は前記と同意義を示す。

化合物 (bVII) と化合物 (bIII) との反応は、前記の反応 b 1 で詳述した反応条件と同様に行えばよい。

かくして得られた化合物 (bVIII) は、自体公知の分離手段 (例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど) により、反応混合物から単離、精製することができる。

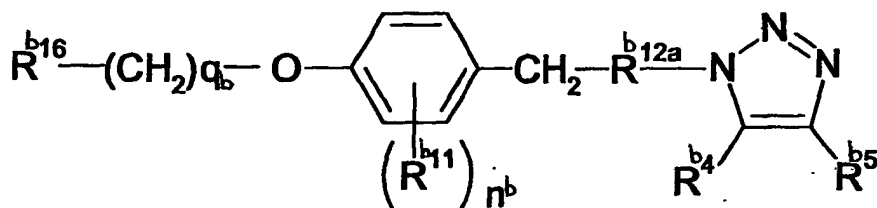
化合物 (bVIII) 中、例えば、式



〔式中、R<sup>bl 2a</sup>がC<sub>1-10</sub>アルキレン、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表

される化合物またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平 1 1-6 0 5 7 1 号公報に記載の方法またはこれに準じた方法に従って、医薬などとして有用な 1-置換-1, 2, 3-トリアゾール化合物に変換できる。

具体例としては、化合物 (bVIIIa) を、自体公知の脱保護反応に付し、化合物 (bIX) と反応させ、式



(bXI)

〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下化合物 (bXI) ともいう〕を得る。

チロシンキナーゼ（特に、HER 2）阻害作用を有するオキサゾール化合物 (cVII) の製造中間体として有用である化合物 (cIV) の製造法について、以下に述べる。

#### (反応 c 1)

化合物 (cI) と化合物 (cII) との反応混合物に、化合物 (cIII) を反応させ、化合物 (cIV) を得る。

化合物 (cI) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

化合物 (cII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

化合物 (cIII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

化合物 (cI) と化合物 (cII) との反応は、所望により、酸または塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中で行うのが好ましい。

化合物 (cII) の使用量は、化合物 (cI) に対し、約 0.1～10 当量、好ましくは約 1～3 当量ある。

酸の使用量は、化合物 (cI) に対し、約 0.01～10 当量、好ましくは約 0.01～3 当量である。

塩基の使用量は、化合物 (cI) に対し、約 0.01～10 当量、好ましくは約 0.01～3 当量である。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

該「塩基」としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム) などが挙げられる。

該「不活性な溶媒」としては、例えば脂肪族炭化水素類 (例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、エーテル類 (例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、エステル類 (例、酢酸エチルなど)、ケトン類 (例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類 (例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)、スルホキシド類 (例、ジメチルスルホキシドなど)、アミド類 (例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタ

ノールなど)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。このうち、好ましくはトルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類である。

反応温度は、通常約0～200℃、好ましくは約20～160℃である。反応時間は通常約1～48時間、好ましくは約1～24時間である。

化合物(cI)と化合物(cII)との反応混合物と化合物(cIII)との反応は、所望により、塩基および(または)層間移動触媒の存在下、反応に不活性な溶媒中で行うのが好ましい。

化合物(cIII)は、無水物であってもよく、水和物であってもよい。

化合物(cIII)の使用量は、化合物(cI)に対し、約0.1～10当量、好ましくは約1～8当量である。

塩基の使用量は、化合物(cI)に対し、約0.1～10当量、好ましくは約1～8当量である。

層間移動触媒の使用量は、化合物(cI)に対し、約0.01～1当量、好ましくは約0.01～0.3当量である。

該「塩基」としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム)などが挙げられる。

該「層間移動触媒」としては、例えば臭化テトラノルマルブチルアンモニウム、硫酸水素テトラノルマルブチルアンモニウムなどが挙げられる。

該「不活性な溶媒」としては、例えば脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、エ



ステル類（例、酢酸エチルなど）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど）、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。このうち、好ましくはジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどである。

反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約20～130℃である。反応時間は通常約1～24時間、好ましくは約1～12時間である。

かくして得られた化合物(cIV)は、自体公知の分離手段（例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど）により、反応混合物から単離、精製することができる。

上記の反応において、化合物(cI)と化合物(cII)との反応生成物を常法に従って反応混合物から単離することもできるが、好ましくは、該反応生成物を単離することなく次工程に付す。

化合物(cIV)は、例えば以下の反応c2およびc3に従って、医薬などとして有用な化合物(cVII)に変換できる。

#### (反応c2)

化合物(cIV)を、加水分解反応または接触還元反応に付し、化合物(cV)を得る。

「加水分解反応」は、化合物(cIV)と塩基とを不活性な溶媒中で反応させる。

塩基の使用量は、化合物(cIV)に対して約0.1～10当量、好ましくは1～5当量である。

該「塩基」としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水

酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム）などが挙げられる。

該「不活性な溶媒」としては、例えば脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など）、エステル類（例、酢酸エチルなど）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど）、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。好ましくはメタノール、ジメチルスルホキシドである。

反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約20～130℃である。反応時間は通常約1～24時間、好ましくは約1～12時間である。

また、「加水分解反応」は、化合物(cIV)と酸とを不活性な溶媒中で反応させる。

酸の使用量は、化合物(cIV)に対して約0.1～10当量、好ましくは1～5当量である。

該「酸」としては、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸などが挙げられる。

該「不活性な溶媒」としては、例えば水および有機酸（例、酢酸など）などを混合して用いることができる。

反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約20～130℃である。反応時間は通常約1～48時間、好ましくは約1～24時間である。

「接触還元反応」は、化合物 (cIV) および触媒量の金属触媒 (例、ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素など、好ましくは、パラジウム-炭素) を、不活性な溶媒中、1~100気圧の水素圧下、0~100℃、約1~48時間反応させる。好ましい反応条件としては、1~10気圧の水素圧下、約20~100℃、約1~24時間である。

必要に応じ、酸 (例えば、塩酸、リン酸、過塩素酸、硫酸) 等を触媒量 (1ないし過剰量) を添加してもよい。

該「不活性な溶媒」としては、有機酸 (例、酢酸、プロピオン酸)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど)、エーテル類 (例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、脂肪族炭化水素類 (例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、水またはこれら二種以上の混合物等などが挙げられる。

かくして得られた化合物 (cV) は、自体公知の分離手段 (例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど) により、反応混合物から単離、精製することができる。

### (反応 c 3)

化合物 (cV) を、スルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで化合物 (cVI) を反応させ、化合物 (cVII) を得る。具体的には、化合物 (cV) とスルホニル化剤またはハロゲン化剤とを、所望により塩基の存在下、不活性な溶媒中反応させる。

化合物 (cVI) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

スルホニル化剤の使用量は、化合物 (cV) に対して約0.1~10当量、好ましくは1~3当量である。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (cV) に対して約0.1~10当量、好ましく

は1～3当量である。

塩基の使用量は、化合物 (cV) に対して約0.1～10当量、好ましくは1～3当量である。

該「スルホニル化剤」としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニルなどの  $R^5-SO_2Cl$  などが挙げられる。

該「ハロゲン化剤」としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリルなどが挙げられる。

該「塩基」としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム）、有機塩基（例、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンなど）などが挙げられる。

該「不活性な溶媒」としては、例えば脂肪族炭化水素類（例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など）、エステル類（例、酢酸エチルなど）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシドなど）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど）またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトンなどである。

反応温度は、通常約-40～100℃、好ましくは約-20～80℃である。

反応時間は通常約1～12時間、好ましくは約1～6時間である。

次いで、かくして得られた反応混合物と化合物(cVI)とを所望により、塩基および(または)層間移動触媒の存在か、不活性な溶媒中で反応させ、化合物(cVII)を得る。

化合物(cVI)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

化合物(cVI)の使用量は、化合物(cV)に対し、約0.1～10当量、好ましくは約1～3当量である。

塩基の使用量は、化合物(cV)に対し、約1～100当量、好ましくは約1～10当量である。

層間移動触媒の使用量は、化合物(cV)に対し、約0.01～1当量、好ましくは約0.01～0.3当量である。

該「塩基」としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム)などが挙げられる。

該「層間移動触媒」としては、例えば臭化テトラノルマルブチルアンモニウム、硫酸水素テトラノルマルブチルアンモニウムなどが挙げられる。

該「不活性な溶媒」としては、例えば脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなど)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素など)、エステル類(例、酢酸エチルなど)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリルなど)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシドなど)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルム

アミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、2-ブタノール、tert-ブタノール、2-メチル-2-ブタノールなど)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、水などである。

反応温度は、通常約0～150℃、好ましくは約20～130℃である。反応時間は通常約1～24時間、好ましくは約1～12時間である。

かくして得られた化合物(cVII)は、自体公知の分離手段(例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど)により、反応混合物から単離、精製することができる。

医薬などとして有用な化合物(cVII)は、以下の反応c4～c5に従っても製造される。

#### (反応c4)

化合物(cI)と化合物(cII)との反応混合物に、化合物(cIII)を反応させ、次いで、加水分解反応に付し、化合物(cV)を得る。

「化合物(cI)と化合物(cII)との反応混合物に、化合物(cIII)を反応させる」条件は、反応c1と同様である。

「加水分解反応」は、反応c2に記載の反応に準ずればよく、塩基の使用量は、化合物(cI)に対して約0.1～10当量、好ましくは1～5当量、酸の使用量は、化合物(cI)に対して約0.1～10当量、好ましくは1～5当量である。

#### (反応c5)

反応c4で得られた化合物(cV)を、スルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで化合物(cVI)を反応させ、化合物(cVII)を得る。

反応条件は、反応c3と同様である。

医薬などとして有用な化合物(cVIIa)は、以下の反応c6または反応c7に従っても製造される。

#### (反応c6)

化合物 (cIa) と化合物 (cII) との反応混合物を加水分解反応に付し、得られる化合物 (cVa) をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで化合物 (cVI) とを反応させ、化合物 (cVIIa) を得る。

この反応は、上記反応 c 1 ～ c 3 に準じて行えばよい。使用しうる「塩基」としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）などが好ましい。

(反応 c 7)

化合物 (cIa) と化合物 (cII) との反応混合物に化合物 (cVI) を反応させ、化合物 (cVIIa) を得る。

この反応は、上記反応 c 1 ～ c 3 に準じて行えばよい。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) [化合物 (cVIIa) を含む] は、医薬、農薬などとして有用である。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) はチロシンキナーゼ阻害作用を有し、哺乳動物に対してチロシンキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) は、HER 2 チロシンキナーゼを特異的に阻害するため、HER 2 を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、または、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても有用である。即ち、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) は、種々の癌（なかでも乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌）、アテローム性動脈硬化症、血管新生（例、固形癌および肉腫の成長にともなう血管新生、腫瘍の転移にともなう血管新生、および糖尿病性網膜症にともなう血管新生など）、ウイルス性疾患（HIV 感染など）などの異常な細胞増殖による疾患に対する安全な予防または治療剤として用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患にはさらに、異常なチロシンキナーゼ酵素活性に関連する心臓血管疾患が含まれる。従って化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、

(bXI)、(cVII)は、再狭窄のような心臓血管疾患に対する予防または治療剤として用いることもできる。

化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)は、チロシンキナーゼ阻害作用を有し、哺乳動物におけるチロシンキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)は、HER2チロシンキナーゼを特異的に阻害するため、HER2を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、また、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても有用である。

即ち、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)は、種々の癌（なかでも乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病など）、アテローム性動脈硬化症、血管新生（例、固形癌および肉腫の成長にともなう血管新生、腫瘍の転移にともなう血管新生、および糖尿病性網膜症にともなう血管新生など）、ウイルス性疾患（HIV感染など）などの異常な細胞増殖による疾患に対する安全な予防または治療剤として用いることができる。

チロシンキナーゼ依存性疾患にはさらに、異常なチロシンキナーゼ酵素活性に関連する心臓血管疾患が含まれる。従って化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)は、再狭窄のような心臓血管疾患に対する予防または治療剤として用いることもできる。

化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)は、癌、特に乳癌、前立腺癌、膀胱癌、胃癌、肺癌、結腸癌、大腸癌などの予防・治療のための抗癌剤として有用である。



化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) は、毒性が低く、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体などと混合して哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等）に対して医薬組成物として用いることができる。

医薬組成物の中に化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) とともに他の活性成分、例えば下記のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤など）などを含有させてもよい。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたって、投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤などとして経口的、あるいは注射剤、坐剤、ペレットなどとして非経口的に投与できる。「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへの投与あるいは直接病巣への投与を含む。化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば乳癌、前立腺癌を持つ患者（体重 40 ないし 80 kg）に抗癌剤として経口投与する場合、例えば 1 日 0.5～100 mg/kg 体重、好ましくは 1 日 1～50 mg/kg 体重、さらに好ましくは 1 日 1～25 mg/kg 体重である。この量を 1 日 1 回または 2～3 回に分けて投与することができる。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

医薬組成物は、剤型、投与方法、担体等により異なるが、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) を製剤全量に対して通常 0.1 ~ 95% (w/w) 含有させることにより、常法に従って製造することができる。

また、(1) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) の有効量を投与することと、(2) ①他の抗癌剤の有効量を投与すること、②ホルモン療法剤の有効量を投与すること、および③非薬剤療法から成る群から選ばれる 1 ~ 3 種とを組み合わせることにより、より効果的に癌を予防・治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子療法、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法などが挙げられ、これらを 2 種以上組み合わせることもできる。

例えば、本発明化合物は、他のホルモン療法剤、抗癌剤（例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤）など（以下、併用薬物と略記する）とを併用して使用することができる。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに上記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強させることができる。

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジェチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシprogesteron、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リューブ

ロレリンなど)、ドロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬(例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど)、抗アンドロゲン(例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど)、 $5\alpha$ -レダクターゼ阻害薬(例、フィナステリド、エプリステリドなど)、副腎皮質ホルモン系薬剤(例、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど)、アンドロゲン合成阻害薬(例、アピラテロンなどやリアーゼ阻害薬)、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤(例、リアロゾールなど)などが挙げられ、なかでもLH-RHアゴニスト(例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど)が好ましい。...

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、白金錯体(カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチンなど)などが挙げられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタピン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤(例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミ

テフルなど)、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タプロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アントラサイクリン系抗癌薬(塩酸ドキソルピシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸アクリルピシン、塩酸ピラルピシン、塩酸エピルピシンなど)、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルピシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルピシンなどが挙げられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、ビンカアルカロイド系抗癌薬(硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシンなど)、タクサン系抗癌薬(パクリタクセル、ドセタクセルなど)、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ビノレルビンなどが挙げられる。

該「免疫療法剤(BRM)」としては、例えば、ビシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。

該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質[例、EGF、ハレグリン(HER2リガンド)など]、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活

性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) - 1、IGF - 2など〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10など〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) など〕などがあげられる。

該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体 (HER2)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、HGF受容体 (c-met)、VEGF受容体、SCF受容体 (c-kit) などがあげられる。

該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン (HER2抗体)、GLEEVEC (c-met、c-kit、abl阻害薬)、Iressa (EGF受容体阻害薬) などがあげられる。

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼ I 阻害薬 (例、イリノテカン、トポテカンなど)、トポイソメラーゼ II 阻害薬 (例えば、ソブゾキサランなど)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類など)、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -ブロッカー (例、塩酸タムスロシンなど) なども用いることができる。

上記した中でも、併用薬としては、LH-RHアゴニスト (例、酢酸ゴセレリン、プセレリン、リュープロレリンなど)、ハーセプチン (HER2抗体) などが好ましい。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物との併用に際

しては、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) → 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) などが挙げられる。以下、これらの投与形態をまとめて、本発明の併用剤と略記する。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または (および) 上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内および腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位などへ

の投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物に使用されるものと同様のものを使用することができる。

本発明の併用剤における化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 0.01 ないし 100 重量%、好ましくは約 0.1 ないし 50 重量%、さらに好ましくは約 0.5 ないし 20 重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約 1 ないし 99.99 重量%、好ましくは約 10 ないし 90 重量%程度である。

また、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物は、分散剤 (例、ツイーン (Tween) 80 (アトラスパウダー社製、米国)、HCO 60 (日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど)、安定化剤 (例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤 (例、ポリソルベート 80、マクロゴール等)、可溶剤 (例、グリセリン、エタノール等)、



緩衝剤（例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の

坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物の舌下錠、パッカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

#### 〔1〕注射剤およびその調製

化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのア

ルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50 w/v%、好ましくは3～20 w/v%が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高压加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高压加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤

としてもよい。

〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート/シンナモエチルメタクリレート/アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D (メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体) などのオイドラギット類(ローム・ファーマ社) などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油 (例、ラブリーワックス (フロイント産業) など) などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例

例えばカーボマー (Carbomer) 934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル (polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル (calcium polycarbophil) (前記はいずれもBFグツドリッチ社製)、ハイビスワコー103、104、105、304 (いずれも和光純薬 (株) 製) などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒 (例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等) を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核 (以下、単に核と称することがある) の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,0

00  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール (例、メタノール、エタノールなど) 等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100  $\mu\text{m}$ ないし約1,500  $\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆しても

よい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核(防護剤の被覆量を含まない)に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比(水/有機溶媒:重量比)は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコー

ル、 $n$ -ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%であ



る。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスパロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ペンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、

必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーチカルグラニューレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

### 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるためにβ-シクロデキストリン又はβ-シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るた

め、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物と、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、化合物（aVa）、（aVb）、（bX）、（bXI）、（cVII）または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物

質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1~約50重量%、好ましくは約0.1~約30重量%の化

合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間、(水に) 化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤 (上記、舌下錠、パッカルなど) や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、乳癌の患者 (成人、体重約60kg) 一人あたり、通常、化合物 (aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII) および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能

である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約0.01~500mg、さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、これを通常1日1~4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)を投与してもよいし、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1日以内、より好ましくは15分~1時間以内に化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)を投与する方法が挙げられる。化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)を先に投与する場合、化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001~200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された化合物(aVa)、(aVb)、(bX)、(bXI)、(cVII)約0.005~100mg/kgを1日量として経口投与する。

また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を、例えば(1)手術、(2)アンジオテンシンIIなどを用いる昇圧化学療法、(3)遺伝子療法、(4)温熱療法、(5)凍結療法、(6)レーザー焼灼法、(7)放射線療法などの非薬剤療法と組み合わせることもできる。

例えば、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を手術等の前または後に、あるいはこれら2、3種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐

性発現の阻止、無病期 (Disease-Free Survival) の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命などの効果が得られる。

また、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤による治療と、支持療法 [(i) 各種感染症の併発に対する抗生物質 (例えば、パンスポリンなどのβ-ラクタム系、クラリスロマイシンなどのマクロライド系など) の投与、(ii) 栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii) 疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv) 悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱などのような副作用を改善する薬剤の投与および(v) 癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与など] を組み合わせることもできる。

前記の処置を施す前または施した後に、本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を経口投与 (徐放性を含む)、静脈内投与 (bolus、infusion、包接体を含む)、皮下および筋注 (bolus、infusion、徐放性を含む)、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与するのが好ましい。

手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、例えば、手術等の約30分～24時間前に1回投与することもできるし、あるいは手術等の約3ヶ月～6ヶ月前に1～3サイクルに分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与する場合の時期としては、手術等の約30分～24時間後に、例えば数週間～3ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明の医薬組成物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。



## 実施例

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

m : マルチプレット (multiplet)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

$\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

$\text{DMSO}-d_6$  : 重ジメチルスルホキシド

$\text{D}_2\text{O}$  : 重水

$^1\text{H}$ -NMR : プロトン核磁気共鳴

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

Me : メチル

室温 : 15 から 30℃を意味する。

$^1\text{H}$ -NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてブルツカDPX 300 (300MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全 $\delta$ 値をppmで示す。

実施例4におけるHPLC条件

カラム : Inertsil (商品名) ODS-3 (4.6×150mm I. D.)  
(ジューエルサイエンス株式会社製)

移動相 : 0.05M リン酸二水素カリウム/アセトニトリル=45/55

波長 : 254nm

温度 : 25℃

流量 : 1ml/min

参考例12、実施例21および実施例22におけるHPLC条件

カラム: YMC-Pack ODS-A A-302 (150×4.6 mm I.D.)  
(商品名, 株式会社ワイエムシイ (製))

移動相: 0.05 M リン酸二水素カリウム / アセトニトリル = 45 / 55

波長: 270 nm

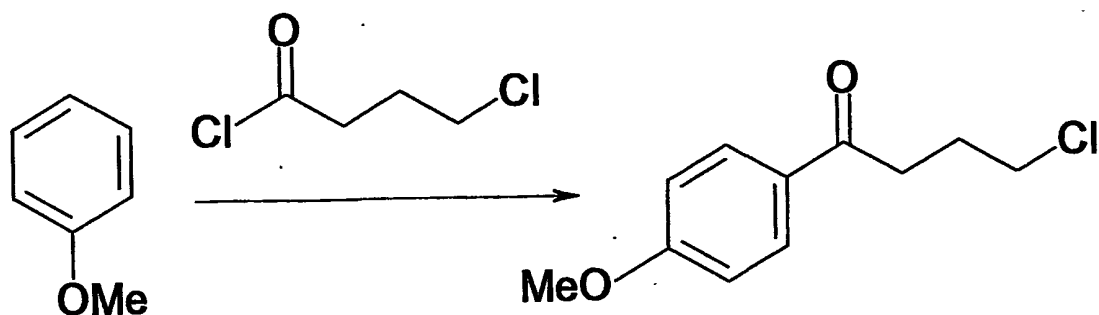
温度: 25℃

流量: 1 ml / min

粉末X線回折は、X-ray Diffractometer RINT  
Ultima+ (Rigaku) を用いて測定した。」

#### 参考例 1

4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1-ブタノンの製造



アニソール (6.75 g, 62.4 mmol) をジクロロメタン (80 ml) に溶解させ、-5℃に冷却し、塩化アルミニウム (8.32 g, 62.4 mmol) を加えた。-10℃にて4-クロロ酪酸クロリド (8.8 g, 62.4 mmol) を滴下した。-10℃で1時間攪拌した。反応液を氷水 (100 ml) に注いだ。分液後、有機層を1 N塩酸 (50 ml)、次いで飽和重曹水 (50 ml)、次いで水 (50 ml) で洗浄した。減圧濃縮し、4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1-ブタノン (12.7 g) を得た。

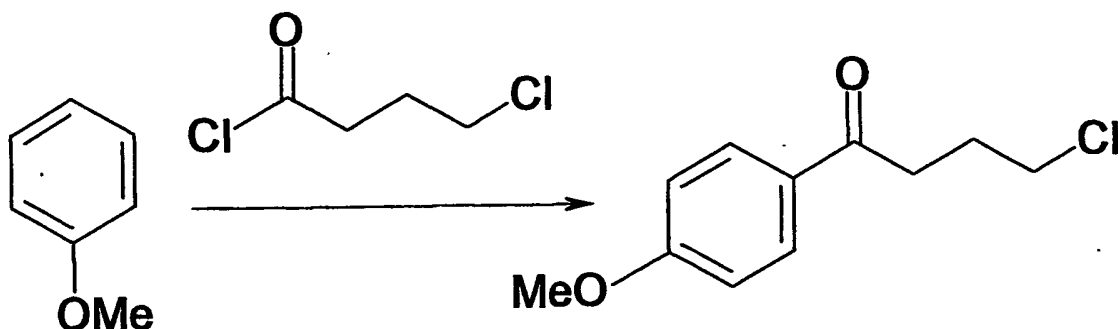
収率96%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 2.19~2.24 (2H, m),  
3.13 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ),  
3.87 (3H, s), 6.92~6.96 (2H, m), 7.94~7.98 (2

H, m) .

### 参考例 2

4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1-ブタノンの製造

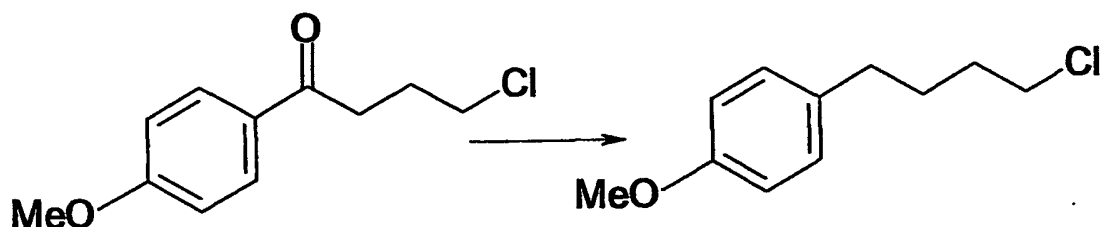


アニソール (2.16 g, 20 mmol) をトルエン (20 ml) に溶解させ、  
 -10℃に冷却し、塩化アルミニウム (2.67 g, 20 mmol) を加えた。  
 -10℃で4-クロロ酪酸クロリド (2.47 ml, 22 mmol) を滴下した。  
 -10℃で0.5時間攪拌した。反応液を氷水 (40 ml) に注いだ。分液後、有機  
 層を20%クエン酸 (10 ml) で2回、次いで1N-水酸化ナトリウム (10 ml)  
 1)、次いで20%食塩水 (10 ml) で2回洗浄した。減圧濃縮し、4-クロロ  
 -1-(4-メトキシフェニル)-1-ブタノン (4.21 g) を得た。

収率99%.

### 参考例 3

1-(4-クロロブチル)-4-メトキシベンゼンの製造



4-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1-ブタノン (5 g, 23.5 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、10%パラジウムカーボン  
 (含水品) (500 mg) を加え、水素圧0.8 MPa、50℃で3時間、接触還

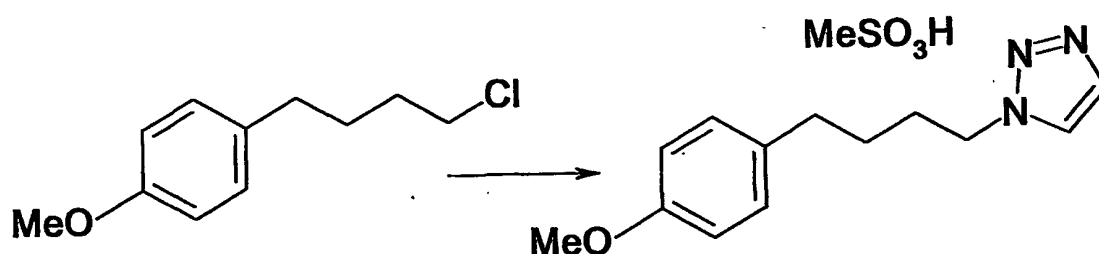
元を行った。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、1-(4-クロロブチル)-4-メトキシベンゼン (4.6 g) を得た。

収率99%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.69~1.83 (4H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 6.81~6.85 (2H, m), 7.08~7.11 (2H, m).

#### 実施例1

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール メタンスルホン酸塩の製造



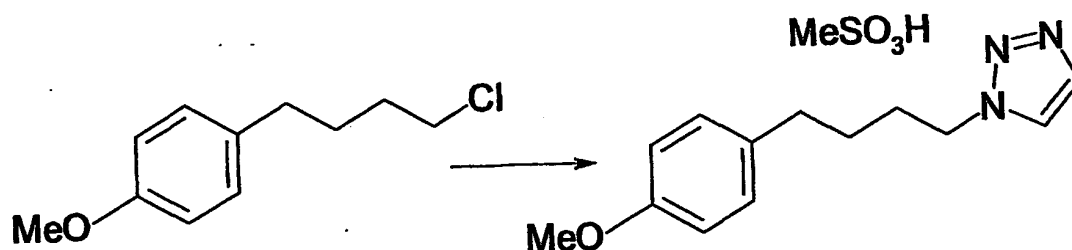
1-(4-クロロブチル)-4-メトキシベンゼン (950 mg, 4.78 mmol)、1H-1,2,3-トリアゾール (660 mg, 9.55 mmol) およびヨウ化カリウム (793 mg, 4.78 mmol) をt-ブタノール (5 ml) に加え、水酸化ナトリウム (382 mg, 9.55 mmol) を加えた。加熱還流を11時間行った。室温に冷却後、トルエンおよび水を加え分液した。有機層を、水、20%クエン酸、飽和重曹水、水の順で洗浄した。減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル (6 ml) およびイソプロピルエーテル (3 ml) を加えた。メタンスルホン酸 (402 mg, 4.18 mmol) を室温に加えた。酢酸エチル/イソプロピルエーテル=2/1 (2 ml) を加え、室温で30分攪拌した。析出結晶をろ取り減圧乾燥し、1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール メタンスルホン酸塩 (1.14 g) を得た。

収率73%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.40~1.51 (2H, m), 1.74~1.84 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.51 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 4.38 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.79~6.84 (2H, m), 7.04~7.09 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ).

## 実施例2

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール メタンスルホン酸塩の製造



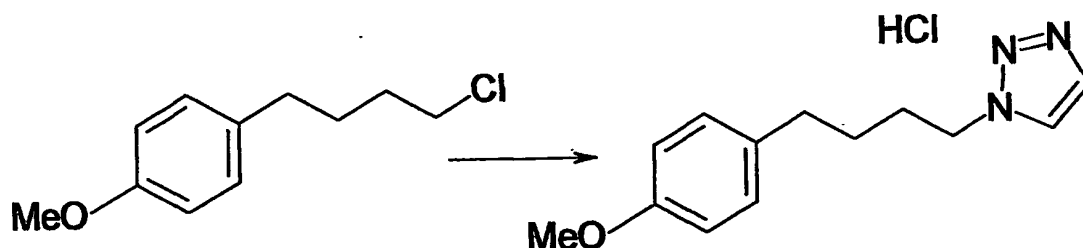
1-(4-クロロブチル)-4-メトキシベンゼン (2468mg, 12.42mmol) に2-メチル-2-ブタノール (5ml) を加え、1H-1, 2, 3-トリアゾール (1286mg, 18.62mmol) およびヨウ化カリウム (2062mg, 14.24mmol) を加えた。水酸化ナトリウム (745mg, 18.62mmol) を加え、4時間加熱還流した。室温に冷却し、トルエンおよび水を加え分液した。有機層を水、次いで20%クエン酸で2回、次いで飽和重曹水、次いで水で2回洗浄した。有機層を減圧濃縮した。酢酸エチルを加え、減圧濃縮した。酢酸エチル (20ml) およびイソプロピルエーテル (10ml) を加え、種晶を加えた。メタンスルホン酸 (1021mg, 10.62mmol) を20~30℃を保ちつつ滴下した。20~30℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、酢酸エチル/イソプロピルエーテル=1/1で洗浄した。減圧乾燥し、白色結晶として1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール メタンスルホン酸塩 (3.04g) を得た。

収率75%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.40~1.51 (2H, m), 1.74~1.84 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.51 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 4.38 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.79~6.84 (2H, m), 7.04~7.09 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ).

### 実施例3

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール 塩酸塩の製造



1-(4-クロロブチル)-4-メトキシベンゼン (993mg, 5mmol)、1H-1,2,3-トリアゾール (691mg, 10mmol)、ヨウ化カリウム (830mg, 5mmol) および塩化リチウム (424mg, 10mmol) をt-ブタノール (5ml) に加え、t-ブトキシナトリウム (961mg, 10mmol) を加えた。加熱還流を17時間行った。室温に冷却後、トルエンおよび水を加え分液した。有機層を水、次いで20%クエン酸で3回、次いで飽和重曹水、次いで水で洗浄した。減圧濃縮し、残留物にエタノール (30ml) を加え、濃塩酸 (2ml) を加えた後、減圧濃縮した。残留物に2-プロパノールを加え、減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、減圧濃縮し、酢酸エチル (3ml) を加えた。室温で45分攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧乾燥し、1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール 塩酸塩 (772mg) を得た。

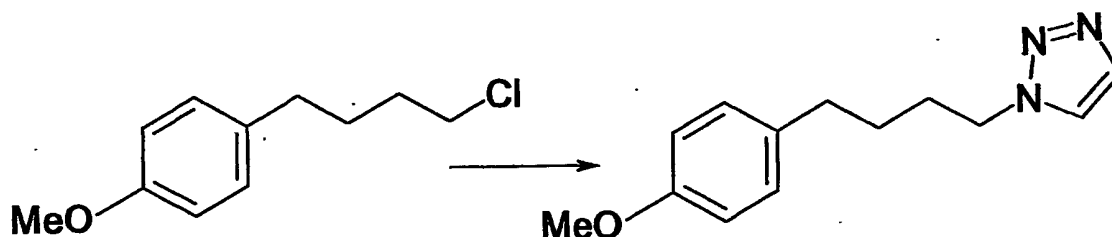
収率58%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.39~1.50 (2H, m),

1. 73~1. 83 (2H, m), 2. 49 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3. 68 (3H, s), 4. 37 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6. 77~6. 83 (2H, m), 7. 02~7. 07 (2H, m), 7. 73 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 8. 13 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ).

#### 実施例4

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

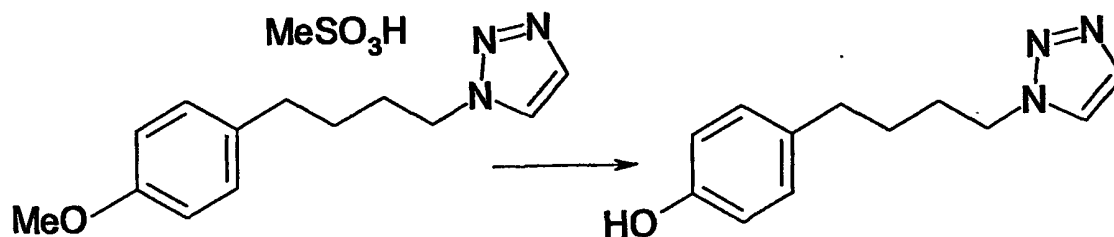


1-(4-クロロブチル)-4-メトキシベンゼン (993mg, 5mmol)、1H-1, 2, 3-トリアゾール (691mg, 10mmol) およびよう化カリウム (830mg, 5.0mmol) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、100℃で2.5時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルおよび水を加え分液した。有機層をHPLC定量したところ、1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール550mgが存在した。

収率48%。

#### 参考例4

4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノールの製造



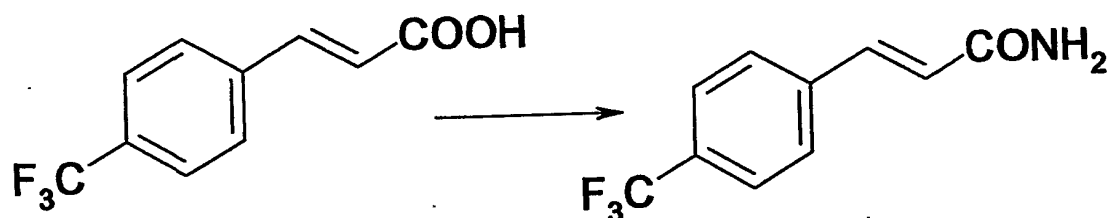
1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾールメタンスルホン酸塩(4.0g, 12.22mmol)を48%臭化水素酸(8ml)に加え、80~90℃で6時間加熱した。氷冷し、4N-水酸化ナトリウム(32ml)を滴下した。トルエンで洗浄した。水層に6N塩酸を加え、pH6.3にした。酢酸エチル(30ml)およびテトラヒドロフラン(15ml)で抽出した後、水洗した。活性炭(200mg)を加え、室温で10分攪拌した。ろ過し減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル(10ml)を加え還流した。放冷攪拌30分後、ヘキサン(10ml)を加え、さらに室温で30分攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧乾燥し、4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(2.25g)を得た。

収率85%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.48~1.59 (2H, m), 1.80~1.91 (2H, m), 2.49 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.68~6.73 (2H, m), 6.87~6.91 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例5

##### 4-(トリフルオロメチル)シンナムアミドの製造



4-(トリフルオロメチル)けい皮酸(64.85g, 300mmol)をトルエン(325ml)およびジメチルホルムアミド(2.2ml)に加えた。塩化チオニル(26.3ml, 361mmol)を室温で滴下した。45℃で2時間加熱した。得られた反応液を、25%アンモニア水(325ml)に5~20℃を保ち



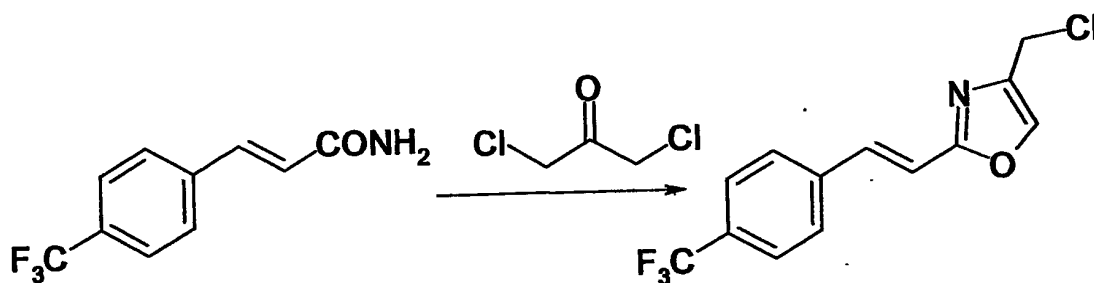
つつ滴下した。室温で1時間攪拌した。結晶をろ過し、水およびイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧乾燥し、4-(トリフルオロメチル)シンナムアミドを(60.76g)を得た。

収率94%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 5.93 (1H, s), 6.53 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.48~7.53 (5H, m).

#### 参考例6

4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾールの製造



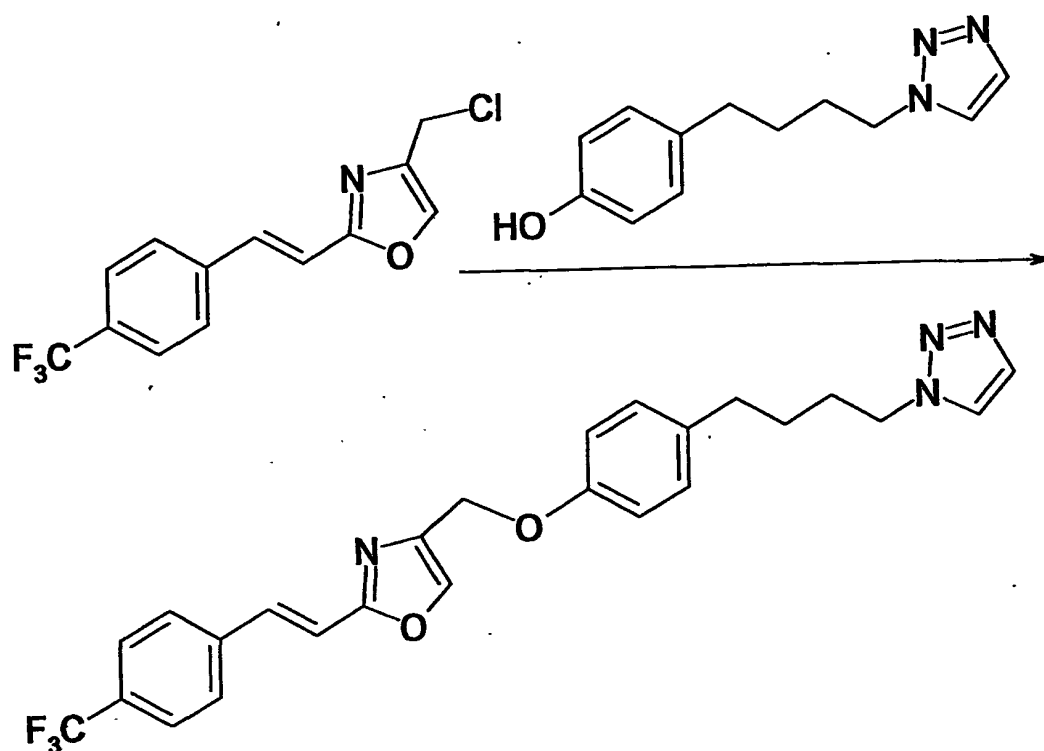
4-(トリフルオロメチル)シンナムアミド(1g, 4.65mmol)および1,3-ジクロロアセトン(1.1g, 8.66mmol)をトルエン(5ml)に加え、加熱還流を8時間行った。酢酸エチル(20ml)を加え、水(20ml)で2回洗浄した後、減圧濃縮した。残留物にメタノール(4ml)を加え室温で攪拌した。結晶をろ過した。減圧乾燥し、4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール(733mg)を得た。

収率55%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 4.56 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.54~7.68 (6H, m).

#### 参考例7

[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾールの製造



4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (400mg, 1.84mmol) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール (529mg, 1.84mmol) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、炭酸カリウム (279mg, 2.02mmol) を加え、65~75℃で4時間攪拌した。4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (40mg, 0.184mmol) を加え、65~75℃でさらに3時間攪拌した。室温に冷却し、水 (5ml) を加え、次いでメタノール (3ml) を加えた。室温で40分攪拌した後、析出した結晶をろ取水洗した。減圧乾燥し、[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-

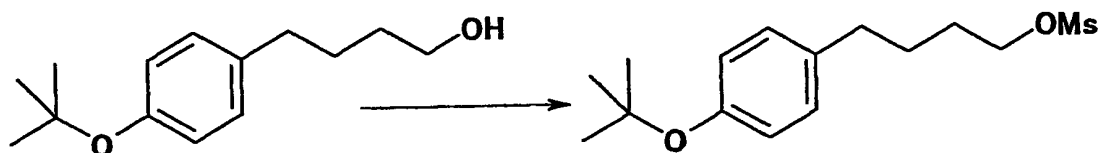
1, 2, 3-トリアゾール (799mg) を得た。

収率93%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.57~1.68 (2H, m), 1.88~1.99 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 6.89~7.08 (5H, m), 7.49~7.70 (8H, m).

#### 実施例5

4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブチル メタンサルホネートの製造

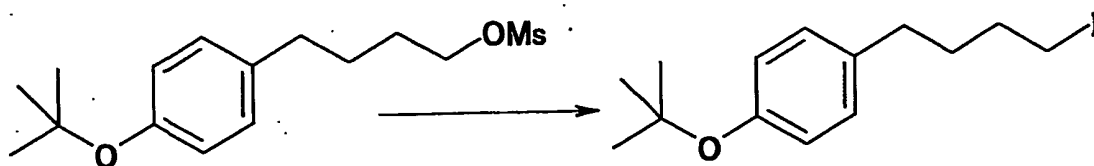


コルベンに4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブタン-1-オール70g、トリエチルアミン65.2ml、酢酸エチル720mlを仕込み攪拌した。10℃まで冷却し、塩化メタンサルホニル53.8gを滴下し、5~17℃を保ち1時間攪拌した。水300mlを加え攪拌し静置分液後、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水300ml、水300mlで順次洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、目的物を濃縮残渣として102.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ppm: 1.33 (9H, s); 1.6~1.8 (4H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.1$ ), 2.99 (3H, s), 4.24 (2H, t,  $J=6.1$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )

#### 参考例8

1-tert-ブトキシ-4-(4-ヨードブチル)ベンゼンの製造

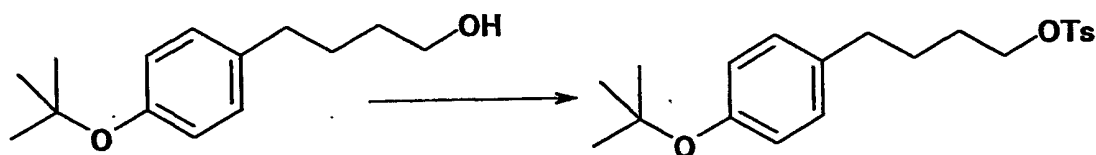


コルベンに4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブチル メタンサルホネート33.66g、ヨウ化ナトリウム22.49g、アセトン337ml入れ、加熱還流1時間反応させた。反応物に水500ml、ジイソプロピルエーテル500ml添加し、攪拌後、静置分液し有機層を分取した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水250ml、10%ハイポ250mlで2回、水250mlで順次洗浄した。有機層を減圧下濃縮し、目的物を濃縮残渣として35.8g得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ppm: 1.33 (9H, s), 1.6~1.7 (2H, m), 1.8~1.9 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 3.20 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

#### 実施例6

4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブチル (4-メチルベンゼン)スルホネートの製造



コルベンに4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブタン-1-オール5.28g、ピリジン9ml入れ攪拌し、内温5℃にて、塩化トルエンスルホニル5.70g (1.5eq) 入れ、室温で2時間反応させた。10℃以下で、水20ml添加し5分間攪拌した。酢酸エチル40mlを加え、水層を分離した。有機層を10%ホウ酸水20mlで3回、水20mlで1回洗浄した。有機層を減圧下に濃縮し、目的物の濃縮残渣を8.80g得た。

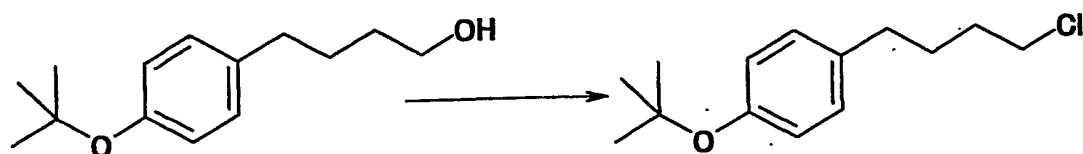
さらにこれをシリカゲルクロマトグラフィーにより生成し、有効区を濃縮し、目

的物6. 40 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ppm: 1.32 (9H, s), 1.5 ~ 1.7 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.52 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.04 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)

#### 実施例7

##### 1-tert-ブトキシ-4-(4-クロロブチル)ベンゼンの製造

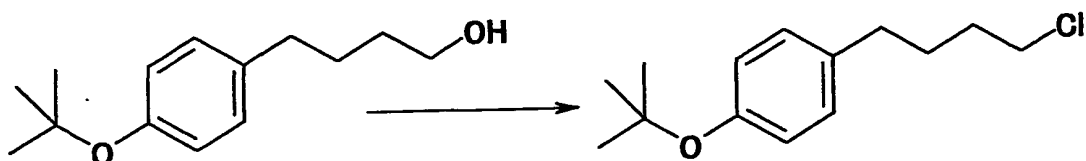


4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブタン-1-オール44.7 g、トルエン220 ml、トリエチルアミン30.4 gの溶液に塩化チオニル28.6 gを内温60℃で約2時間要して滴下後、4時間反応させた。水90 mlを添加し有機層を分離した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム90 ml、水90 mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機層を濃縮し、さらに減圧蒸留(128~130℃/0.2 mmHg)により、目的物34.3 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) ppm: 1.32 (9H, s); 1.7 ~ 1.8 (4H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=6.2$ ), 6.90 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)

#### 実施例8

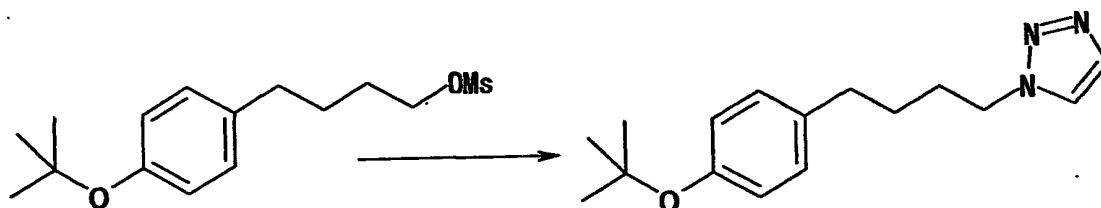
##### 1-tert-ブトキシ-4-(4-クロロブチル)ベンゼンの製造



コルベンに4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブタン-1-オール5.0 g、ピリジン15 ml 入れ攪拌した。氷冷下に塩化メタンスルホニル3.84 g、を滴下した。約60℃に加熱し2時間反応させた。反応液にトルエン25 ml、水25 ml を加え攪拌静置後分液した。有機層を水25 ml で2回洗浄した。有機層を濃縮し目的物を濃縮残渣として4.27 g 得た。

#### 実施例9

1-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



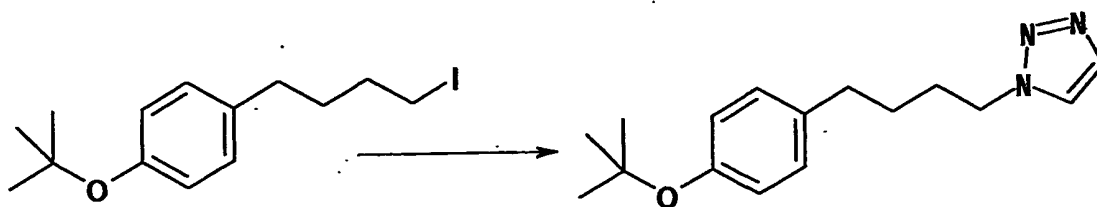
コルベンに1H-1, 2, 3-トリアゾール5.18 g、ヨウ化ナトリウム7.49 g、水酸化ナトリウム3.0 g、2-メチル-2-ブタノール20 ml を入れ、1時間加熱還流(そのときの内温は100~102℃であった)した後、4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブチル メタンスルホネート15.09 g/2-メチル-2-ブタノール20 ml の溶液を約1時間40分かけて滴下した。さらに同温度で3時間反応させた。冷却後濃縮し、残渣に水20 ml、トルエン20 ml を加え攪拌した。静置分液後、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水20 ml で洗浄し、さらに水20 ml で洗浄した。有機層を濃縮し、目的物を濃縮残渣として12.72 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) ppm: 1.35 (9H, s), 1.6~1.7 (2H, m), 1.9~2.0 (2H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7$ ).

6 Hz), 4.41 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 6.91 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.5$ ), 7.51 (1H, d,  $J=0.8$ ), 7.71 (1H, d,  $J=0.8$ )

#### 実施例 10

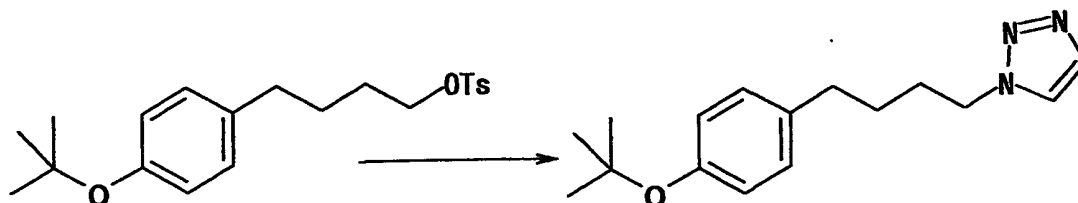
1-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



コルベンに水酸化ナトリウム 3.0 g、1H-1, 2, 3-トリアゾール 5.18 g、2-メチル-2-ブタノール 20 ml を入れ、1 時間加熱還流(そのときの内温は 100~102℃であった)した後、1-tert-ブトキシ-4-(4-ヨードブチル)ベンゼン 17.9 g / 2-メチル-2-ブタノール 20 ml の溶液を約 1 時間 50 分かけて滴下した。さらに同温度で 3 時間反応させた。冷却後濃縮し、残渣に水 20 ml、トルエン 20 ml を加え攪拌した。静置分液後、有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水 20 ml で洗浄し、さらに水 20 ml で洗浄した。有機層を濃縮し、目的物を濃縮残渣として 15.6 g を得た。

#### 実施例 11

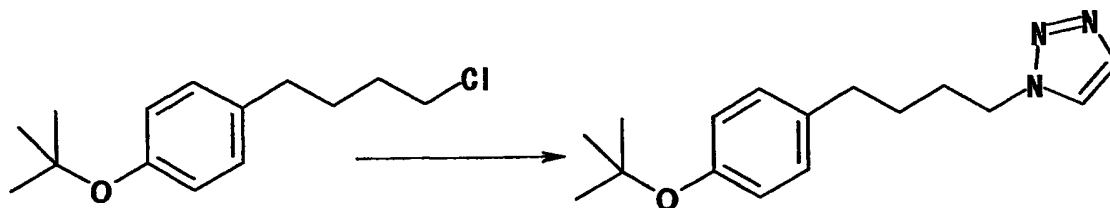
1-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



コルベンに1H-1, 2, 3-トリアゾール1.65g、ヨウ化ナトリウム3.58g、水酸化ナトリウム0.96g、2-メチル-2-ブタノール7mlを入れ、1時間加熱還流(そのときの内温は100~102℃であった)した後、4-[4-(tert-ブトキシ)フェニル]ブチル (4-メチルベンゼン)ホスホネート6.00g/2-メチル-2-ブタノールmlの溶液を約1時間かけて滴下した。さらに同温度で3時間反応させた。冷却後濃縮し、残渣に水10ml、トルエン20mlを加え攪拌した。静置分液後、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水10mlで洗浄し、さらに水10mlで洗浄した。有機層を濃縮し、目的物を濃縮残渣として4.10gを得た。

#### 実施例12

1-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



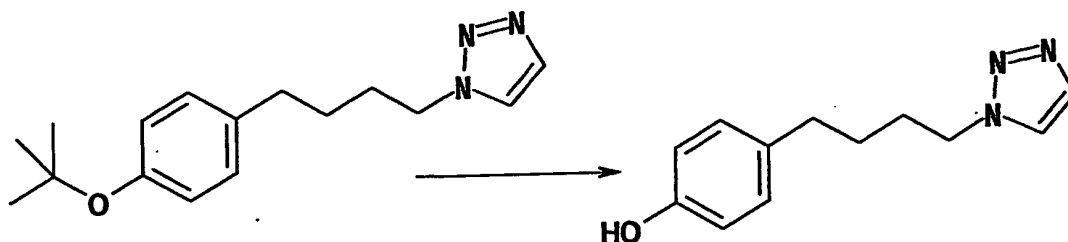
コルベンに1H-1, 2, 3-トリアゾール5.18g、ヨウ化ナトリウム7.48g、水酸化ナトリウム3.0g、2-メチル-2-ブタノール20mlを仕込み、1時間加熱還流した。1-tert-ブトキシ-4-(4-クロロブチル)ベンゼン12.04g/2-メチル-2-ブタノール20mlを約2時間かけて滴下後、内温100~102℃で2時間反応させた。水20mlとトルエン20ml入れ攪拌し、静置分液し水層を分離した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水20ml、水20mlで順次洗浄した。有機層を濃縮し、目的物を濃縮残渣13.55gとして得た。

#### 参考例9

4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノールの



## 製造

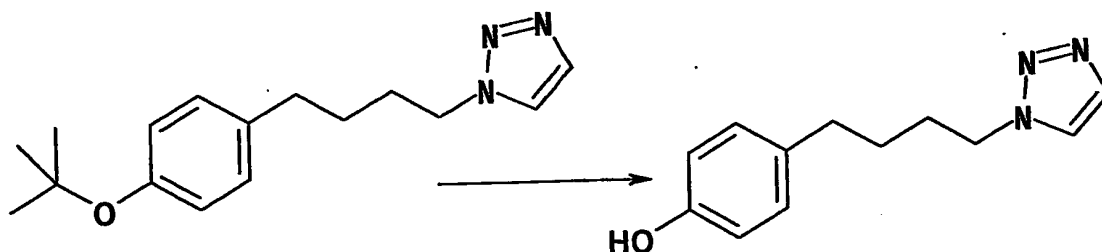


ホルベンに、1-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール10.0g、4N-塩酸40mlを入れ、49~52℃で1時間反応させた。反応終了後、30%水酸化ナトリウム18mlを加え、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水50mlで洗浄し、さらに水50mlで洗浄後、有機層を濃縮乾固した。濃縮残渣に酢酸エチル15mlを加え約30分加熱還流した。攪拌下1時間放冷し、5~10℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、冷酢酸エチル2.5mlで洗浄した。

湿結晶を外温40℃で減圧乾燥させ、4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール5.51gを得た。

## 参考例10

4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノールの製造

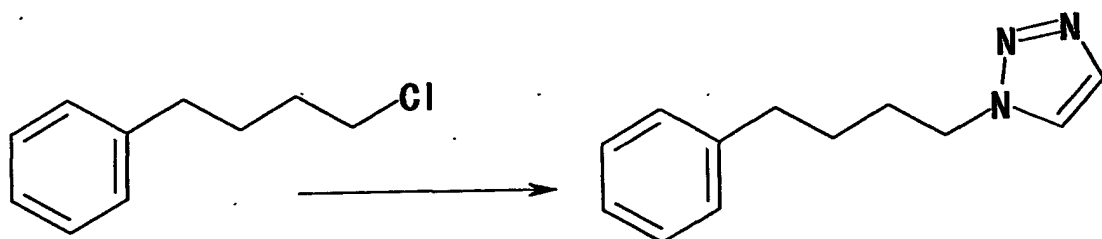


ホルベンに1-[4-(4-tert-ブトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール10.0g、4N-塩酸40ml入れ、約50℃に加熱し、1時間反応させた。30%水酸化ナトリウム水を用いてpH2.5に調整させ、酢酸エチル

ル 140 ml で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム 50 ml、水 50 ml で順次洗浄し、有機層を濃縮した。残渣に酢酸エチル 20 ml 添加し、還流下加熱し溶解させ、放冷し晶出させた。約 5℃ に冷却し 1 時間攪拌後、結晶ろ取し、冷酢酸エチル 25 ml で結晶洗浄した。湿結晶を乾燥させて、目的物を 6.14 g 得た。

### 実施例 13

#### 1-(4-フェニルブチル)-1H-1,2,3-トリアゾールの製造



1,2,3-トリアゾール 1623 mg (23.5 mmol)、よう化ナトリウム 2353 mg (15.7 mmol)、水酸化ナトリウム 940 mg (23.5 mmol) を t-アミルアルコール 6.2 ml に加え、1 時間環流攪拌した。1-クロロ-4-フェニルブタン (2648 mg, 15.7 mmol) を t-アミルアルコール 6.2 ml に溶解し、還流下 1 時間で滴下した。2 時間環流攪拌した。室温に冷却しトルエン 50 ml を加えた。水洗 50 ml × 2 した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 → 1/3) で精製した。1-(4-フェニルブチル)-1H-1,2,3-トリアゾールを無色油状物として 2.56 g 得た。収率 81%。2-(4-フェニルブチル)-2H-1,2,3-トリアゾールを無色油状物として 360 mg 得た。収率 11%。

#### 1-(4-フェニルブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) -1.59 ~ 1.70 (2H, m) -1.87 ~ 2.00 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.54\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H, t,  $J=7.12\text{ Hz}$ ), 7.12 ~ 7.30 (5H, m), 7.50 (1

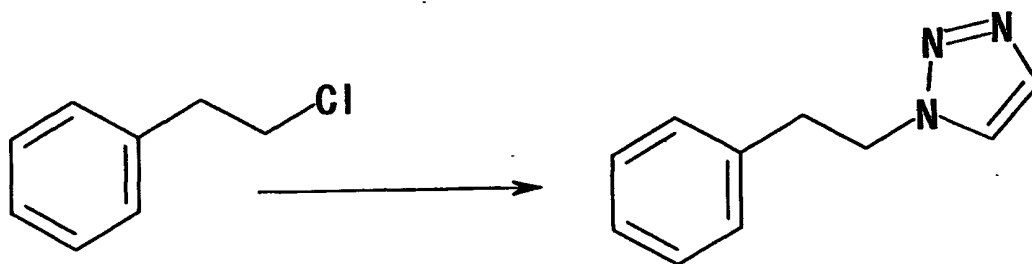
H, s), 7.69 (1H, s).

2-(4-フェニルブチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) -1.58~1.67 (2H, m)  
-1.96~2.07 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.63\text{ Hz}$ ), 4.  
47 (2H, t,  $J=7.04\text{ Hz}$ ), 7.13~7.30 (5H, m), 7.59 (2  
H, s).

#### 実施例 14

1-(2-フェニルエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



1, 2, 3-トリアゾール 1634 mg (23.7 mmol)、よう化ナトリウム  
2364 mg (15.8 mmol)、水酸化ナトリウム 946 mg (23.7 mmol)  
を *t*-アミルアルコール 6.2 ml に加え 1 時間環流攪拌した。1-クロロ-2-  
フェニルエタン (2217 mg, 15.8 mmol) を *t*-アミルアルコール 6.  
2 ml に溶解し、還流下 1 時間で滴下した。3.5 時間環流攪拌した。室温に冷却  
しトルエン 50 ml を加えた。水洗 50 ml  $\times$  2 した。無水硫酸ナトリウムで乾燥  
後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸  
エチル = 3/1  $\rightarrow$  1/3) で精製した。1-(2-フェニルエチル)-1H-1, 2,  
3-トリアゾールを無色油状物として 2.0 g 得た。収率 73%。2-(2-フェニ  
ルエチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾールを無色油状物として 315 mg 得た。  
収率 12%。

1-(4-フェニルエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 3.32 (2H, t,  $J=7.20$

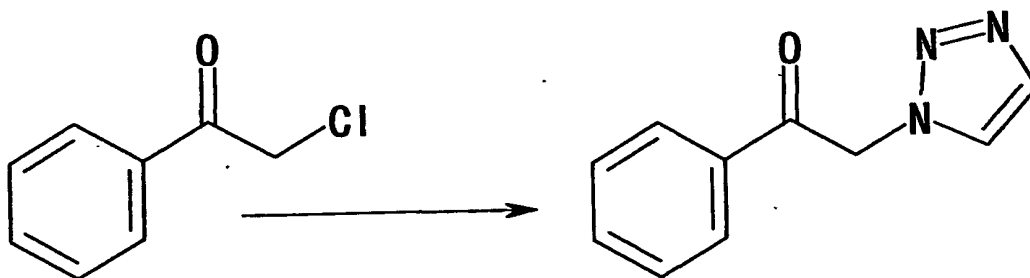
H z), 4.62 (2H, t,  $J=7.17$  Hz), 7.07~7.11 (2H, m),  
7.21~7.32 (4H, m), 7.61 (1H, s).

2-(4-フェニルエチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , 300 MHz) 3.28 (2H, t,  $J=7.79$  Hz), 4.68 (2H, t,  $J=7.60$  Hz), 7.15~7.32 (5H, m), 7.59 (2H, s).

#### 実施例 15

1-フェニル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール1-イル)エタノンの製造



1, 2, 3-トリアゾール 1689 mg (24.45 mmol)、よう化ナトリウム 2443 mg (16.3 mmol)、水酸化ナトリウム 978 mg (24.45 mmol) を t-アミルアルコール 6.5 ml に加え、1 時間環流攪拌した。2-クロロ 1-フェニルエタノン (2520 mg, 16.3 mmol) を t-アミルアルコール 13 ml に溶解し、還流下 1 時間で滴下した。1 時間環流攪拌した。室温に冷却しトルエン 50 ml を加えた。水洗 50 ml  $\times$  2 した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2  $\rightarrow$  1/4) で精製した。1-フェニル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール1-イル) エタノンを褐色結晶として 1.38 g 得た。収率 45%。1-フェニル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール2-イル)エタノンを黄色結晶として 550 mg 得た。収率 18%。

1-フェニル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール1-イル) エタノン

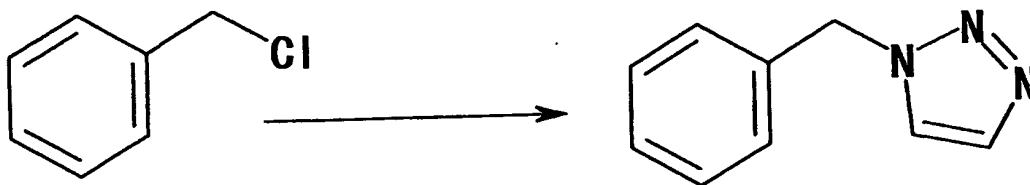
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 5.91 (2H, s), 7.52 ~ 7.58 (2H, m), 7.65 ~ 7.69 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 0.95\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J = 0.95\text{Hz}$ ), 7.99 ~ 8.03 (2H, m).

1-フェニル-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール2-イル) エタノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 5.92 (2H, s), 7.49 ~ 7.55 (2H, m), 7.62 ~ 7.66 (1H, m), 7.74 (2H, s), 7.95 ~ 7.99 (2H, m).

#### 実施例16

1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



1, 2, 3-トリアゾール1523mg (22.05mmol)、よう化ナトリウム2203mg (14.7mmol)、水酸化ナトリウム882mg (22.05mmol)をt-アミルアルコール5.8mlに加え、1時間環流攪拌した。ベンジルクロリド (1861mg, 14.7mmol)をt-アミルアルコール5.8mlに溶解し、還流下1時間で滴下した。1時間環流攪拌した。室温に冷却しトルエン50mlを加えた。水洗50ml×2した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1→1/3)で精製した。1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾールを白色結晶として2.10g得た。収率90%。2-ベンジル-2H-1, 2, 3-トリアゾールを白色結晶として140mg得た。収率6%。

1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 5.56 (2H, s), 7.24 ~ 7.28 (2H, m), 7.33 ~ 7.40 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.

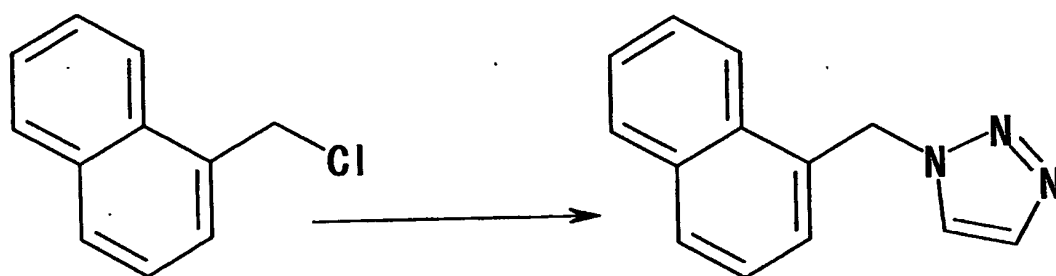
7.0 (1H, s).

2-ベンジル-2H-1, 2, 3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 5.61 (2H, s), 7.26 ~ 7.35 (5H, m), 7.63 (2H, s).

#### 実施例 17

1-(1-ナフチルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



1, 2, 3-トリアゾール 1454 mg (21.05 mmol)、よう化ナトリウム 2103 mg (14.03 mmol)、水酸化ナトリウム 842 mg (21.05 mmol) を t-アミルアルコール 5.5 ml に加え、1 時間環流攪拌した。1-(クロロメチル) ナフタレン (2478 mg, 14.03 mmol) を t-アミルアルコール 5.5 ml に溶解し、還流下 1 時間で滴下した。1 時間環流攪拌した。室温に冷却しトルエン 50 ml を加えた。水洗 50 ml  $\times$  2 した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1 $\rightarrow$ 1/3)で精製した。1-(1-ナフチルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾールを白色結晶として 2.47 g 得た。収率 84%。2-(1-ナフチルメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾールを無色油状物として 136 mg 得た。収率 5%。

1-(1-ナフチルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール

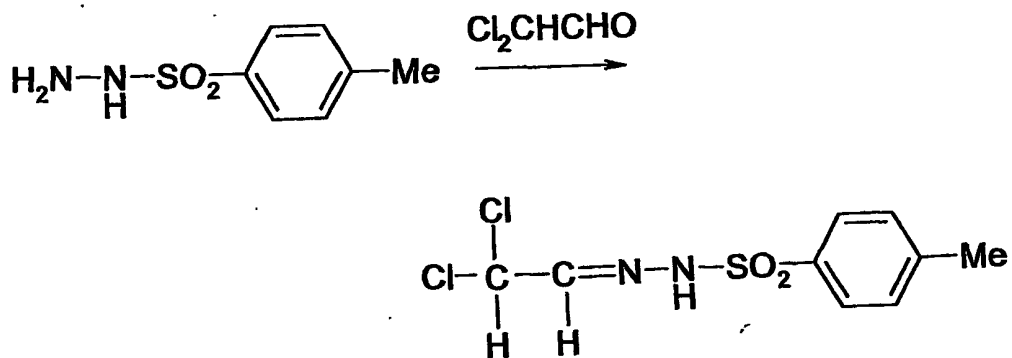
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 6.02 (2H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 ~ 7.55 (4H, m), 7.64 (1H, s), 7.89 ~ 7.97 (3H, m).

2-(1-ナフチルメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 6.06 (2H, s), 7.41 ~ 7.57 (4H, m), 7.62 (2H, s), 7.84 ~ 7.89 (2H, m), 8.15 (1H, d,  $J=7.96\text{ Hz}$ ).

#### 参考例 11

2, 2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾンの製造



トシルヒドラジン (234 g, 1.26 mol) をプロピオン酸 (2 L) に懸濁し、15 ~ 20℃でジクロロアセトアルデヒド (142 g, 1.26 mol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、氷冷下3時間攪拌した。析出結晶をろ取しトルエ

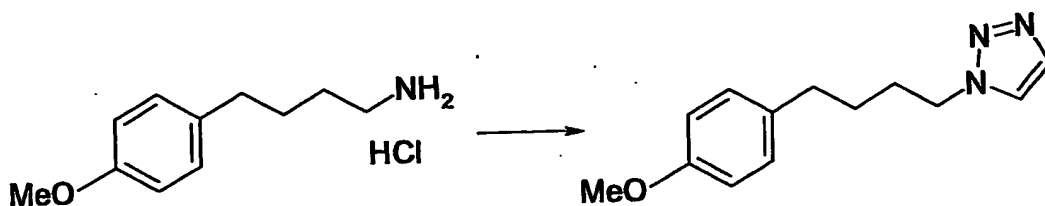
ンで洗浄した。減圧乾燥し、2, 2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (247 g) を得た。

収率 70%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 2.47 (3H, s), 6.12 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.34 ~ 7.38 (2H, m), 7.80 ~ 7.84 (2H, m), 8.06 (1H, s).

#### 参考例 12

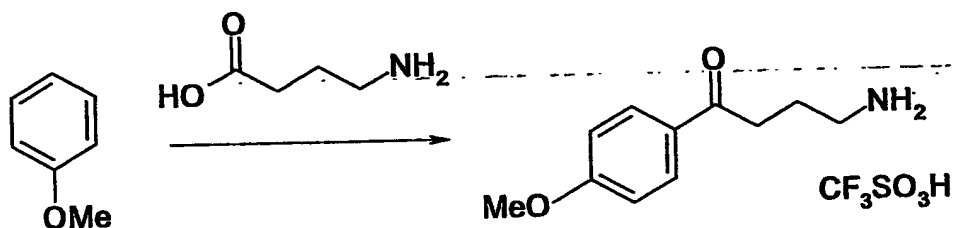
1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造



1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩 (1.0 g, 4.6 mmol) を水に溶かし、トルエンおよび2N-水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、分液した。20%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (8 ml) に溶解し、2,2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (2.61 g, 9.28 mmol) のメタノール (12 ml) 懸濁液を15~20℃で滴下した後、室温で2時間攪拌した。メタノールを加え均一にした後、HPLCで定量した。1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾールが270 mg存在した。  
定量収率25%。

#### 実施例18

4-アミノ-4'-メトキシブチロフェノン トリフルオロメタンスルホン酸塩  
の製造



トリフルオロメタンスルホン酸 (4 ml) を氷冷し、4-アミノ酪酸 (1093 mg, 10.6 mmol) を加えた。次いでアニソール (1 ml, 9.25 mmol) を加えた。加熱し80℃で50分間攪拌した。室温まで冷却した後、氷冷下、水 (17 ml) に滴下した。氷冷下で20分間攪拌し、さらに-10℃で30分間攪拌した。結晶をろ過し、氷冷した飽和食塩水で洗浄した。減圧乾燥し、4-アミノ-4'-メトキシブチロフェノン トリフルオロメタンスルホン酸塩 (2.47



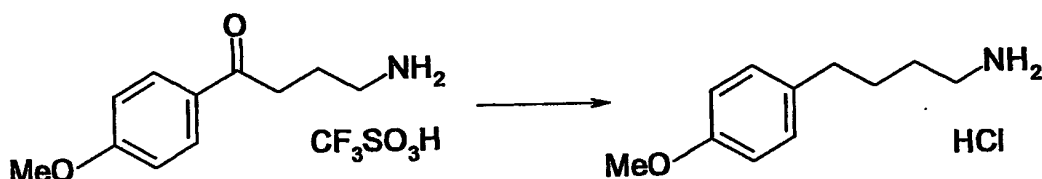
g) を得た。

収率 7.8 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 1.88~1.99 (2H, m), 2.98 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.09 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.95~6.99 (2H, m), 7.86~7.91 (2H, m).

#### 実施例 19

##### 1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩の製造



4-アミノ-4'-メトキシブチロフェノン トリフルオロメタンスルホン酸塩 (60 g, 174.8 mmol) をテトラヒドロフラン/水=1/1 (600 ml) に溶解し、10%パラジウムカーボン (含水晶) (6 g) を加え、水素圧 0.8 MPa、50℃で7時間接触還元を行った。触媒をろ過し、トルエン (360 ml) および 2N-水酸化カリウム (180 ml) を加え分液し、水層をトルエン (360 ml) で抽出した。有機層を合わせ、20%食塩水で3回洗浄した。減圧濃縮して得られた残留物に2-プロパノール (300 ml) を加え、氷冷下、濃塩酸 (34 ml) を滴下した。減圧濃縮して得られた残留物に、2-プロパノール (300 ml) を加え、減圧濃縮した。さらに、2-プロパノール (300 ml) を加え、減圧濃縮した。得られた残留物にイソプロピルエーテル (200 ml) を加え、室温で10分間攪拌した。析出結晶をろ取した。減圧乾燥し、1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩 (32.1 g) を得た。

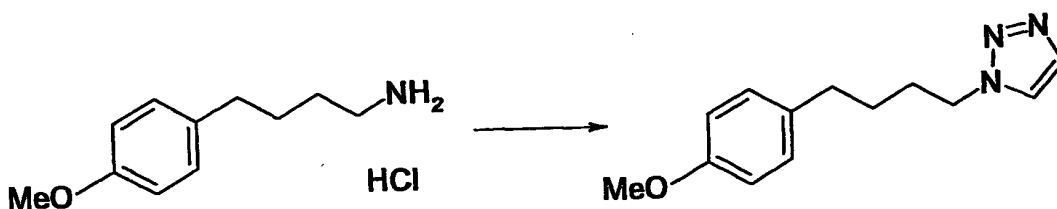
収率 85 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 1.54~1.57 (4H, m), 2.

5.2 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.71 (3H, s), 6.85~6.88 (2H, m), 7.12~7.15 (2H, m).

## 実施例 20

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾールの製造



1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩 (1.0 g, 4.6 mmol) を水に溶かし、トルエン (10 ml) および 2N-水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、分液した。20%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (8 ml) に溶解し、2,2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (2.61 g, 9.28 mmol) のメタノール (12 ml) 懸濁液を 15~20℃ で滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (50 ml) を加え、攪拌下、飽和重曹水 (50 ml)

を加え、10 分後に分液した。さらに飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。シリカゲルカラム精製を行い、1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール (1.1 g) を得た。

収率 100%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 1.57~1.66 (2H, m), 1.86~1.97 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.37 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.78~6.83 (2H, m), 7.01~7.06 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=0.8\text{ Hz}$ ).

## 実施例 2 1

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

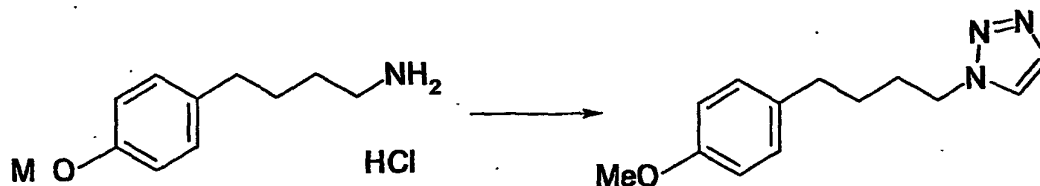


1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩 (1.0 g, 4.64 mmol) を水に溶かし、トルエン (10 ml) および 2N-水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、分液した。20%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (8 ml) に溶解し、2,2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (2.61 g, 9.28 mmol) のメタノール (12 ml) 懸濁液を 15~20℃で滴下した。室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にトルエン (50 ml) を加え、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム (50 ml) を加え、10分後に分液し、HPLCで定量した。1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールが 417 mg 存在した。

定量収率 39%.

## 実施例 2 2

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

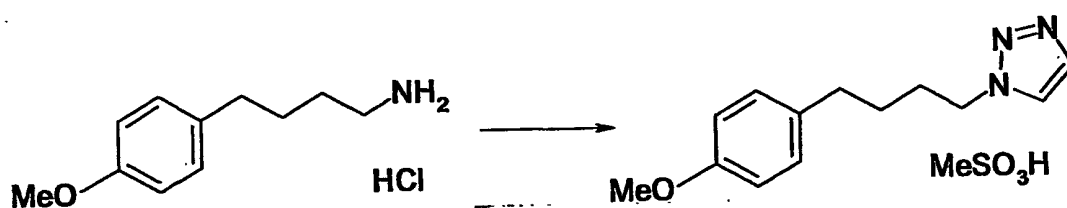


1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩 (1.0 g, 4.64 mmol) を水に溶かし、トルエン (10 ml) および 2N-水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、分液した。20%食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (8 ml) に溶解し、2,2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (2.61 g, 9.28 mmol) のメタノール (12 ml) を懸濁液を 15~20℃ で滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にトルエン (50 ml) を加え、攪拌下、25%アンモニア水 (50 ml) を加え、10 分後に分液し、HPLC で定量した。1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾールが 829 mg 存在した。

定量収率 77%.

### 実施例 23

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール メタンスルホン酸塩



1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩 (2.0 g, 9.27 mmol) を水 (10 ml) に溶かし、トルエン (20 ml) および 2N-水酸化ナトリウム (10 ml) を加えた。分液し、20%食塩水 (10 ml) で 2 回で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣にメタノール (5 ml) を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノール (10 ml) に溶かした。このメタノール溶液を、2,2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (5213 mg, 18.54 mmol) のメタノール (30 ml) 懸濁液に、20~25℃ で滴下し、室温で 1 時間 20 分攪拌した。トルエン (20 ml) および飽和重曹水 (60 ml)

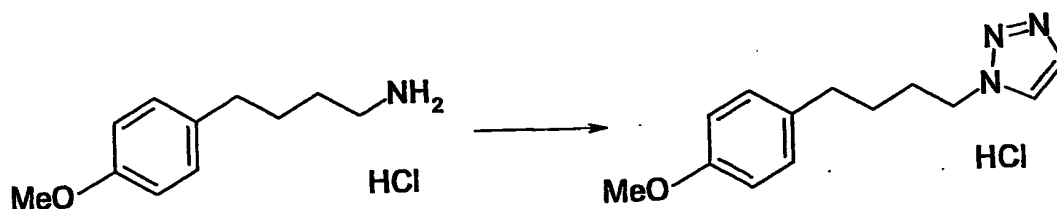
の混液に反応液を注ぎ、室温で50分間攪拌した。減圧濃縮により有機溶媒を留去した後、トルエン(40ml)で抽出した。4N-水酸化ナトリウム(30ml)を加え、50-60℃に加熱し分液した。水(30ml)を加え、50-60℃に加熱し、分液した。水(30ml)を加え、50-60℃に加熱し、分液した。20%クエン酸(15ml)および飽和食塩水(15ml)の混液で洗浄した。飽和重曹水(30ml)で洗浄後、さらに水(30ml)で洗浄した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(10ml)に溶かし、氷冷下、メタンスルホン酸(0.49ml, 7.55mmol)を加えた。酢酸エチル(2ml)を加え、氷冷下で50分間攪拌した。析出結晶をろ取し、氷冷した酢酸エチル(8ml)で洗浄した。減圧乾燥し、1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール メタンスルホン酸塩(2.19g)を得た。

収率72%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.40~1.51 (2H, m), 1.74~1.84 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.51 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, s), 4.38 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.79~6.84 (2H, m), 7.04~7.09 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ).

#### 実施例24

1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール 塩酸塩



1-(4-アミノブチル)-4-メトキシベンゼン 塩酸塩(2.0g, 9.27mmol)を水(10ml)に溶かし、トルエン(20ml)および2N-水酸

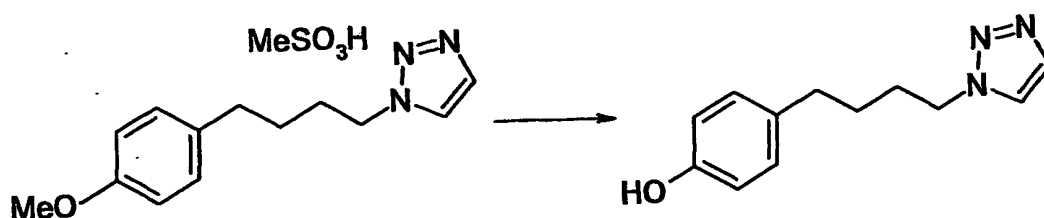
化ナトリウム (10 ml) を加えた。分液し、20%食塩水 (10 ml) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、メタノール (5 ml) を加え、減圧濃縮した。残渣をメタノール (10 ml) に溶かした。このメタノール溶液を、2, 2-ジクロロアセトアルデヒド トシルヒドラゾン (5213 mg, 18.54 mmol) のメタノール (30 ml) スラリーに、20~25℃で滴下し、室温で3時間攪拌した。トルエン (19 ml) および飽和重曹水 (57 ml) の混液に反応液を注ぎ、室温で50分間攪拌した。減圧濃縮により有機溶媒を留去し、トルエン (40 ml) で抽出した。4N-水酸化ナトリウム (30 ml) を加え、50-60℃に加熱し、分液した。水 (30 ml) を加え、50-60℃に加熱し、分液した。水 (30 ml) を加え、50-60℃に加熱し、分液した。20%クエン酸 (15 ml) で洗浄した。水 (20 ml) で3回、次いで飽和重曹水 (30 ml) で、次いで水 (30 ml) で洗浄し、減圧濃縮した。残渣をエタノール (10 ml) に溶かし濃塩酸 (2.5 ml) を加えた。減圧濃縮し、2-プロパノールを加え、減圧濃縮した。酢酸エチルを加え、減圧濃縮した。酢酸エチル (10 ml) を加えて粉碎し、室温で40分間攪拌した。析出結晶をろ取、減圧乾燥し、1-[4-(4-メトキシフェニル) ブタン-1-イル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール 塩酸塩 (1.61 g) を得た。

収率68%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 1.39~1.50 (2H, m), 1.73~1.83 (2H, m), 2.49 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.68 (3H, s), 4.37 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.77~6.83 (2H, m), 7.02~7.07 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ) .

### 参考例13

4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブチル] フェノールの製造



1-[4-(4-メトキシフェニル)ブタン-1-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール メタンスルホン酸塩 (4.0 g, 12.22 mmol) を 48% 臭化水素酸 (8 ml) に加え、80~90℃で6時間加熱した。氷冷し、4N-水酸化ナトリウム (32 ml) を滴下した後、トルエンで洗浄した。水層に6N塩酸を加え、pH 6.3にした。酢酸エチル (30 ml) およびテトラヒドロフラン (15 ml) で抽出し、水洗した。活性炭 (200 mg) を加え、室温で10分間攪拌した。ろ過し、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル (10 ml) を加え、還流した。30分間放冷攪拌した後、ヘキサン (10 ml) を加え、さらに室温で30分間攪拌した。析出結晶をろ取し、減圧乾燥した。4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (2.25 g) を得た。

収率 85%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 1.48~1.59 (2H, m), 1.80~1.91 (2H, m), 2.49 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 4.31 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.68~6.73 (2H, m), 6.87~6.91 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=0.7$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=0.7$  Hz), 8.12 (1H, s)。

#### 参考例 14

##### 4-(トリフルオロメチル)シンナムアミドの製造



4-(トリフルオロメチル)けい皮酸 (64.85 g, 300 mmol) をトル

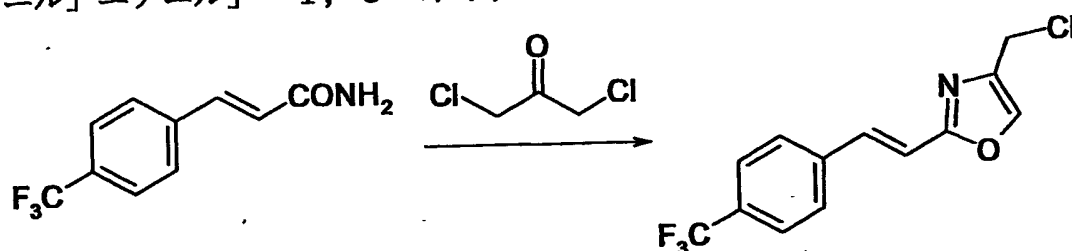
エン (325 ml) およびジメチルホルムアミド (2.2 ml) に加えた。塩化チオニル (26.3 ml, 361 mmol) を室温で滴下し、45℃で2時間加熱した。得られた反応液を、25%アンモニア水 (325 ml) に5~20℃を保ちつつ滴下した後、室温で1時間攪拌した。析出結晶をろ過し、水およびイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧乾燥し、4-(トリフルオロメチル) シンナムアミド (60.76 g) を得た。

収率94%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 5.93 (1H, s), 6.53 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.48~7.53 (5H, m).

#### 参考例15

4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾールの製造



4-(トリフルオロメチル) シンナムアミド (1 g, 4.65 mmol) および 1,3-ジクロロアセトン (1.1 g, 8.66 mmol) をトルエン (5 ml) に加え、8時間加熱還流した。酢酸エチル (20 ml) を加え、水 (20 ml) で2回洗浄した後、減圧濃縮した。残留物にメタノール (4 ml) を加え、室温で攪拌した。結晶をろ過、減圧乾燥し、4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール (733 mg) を得た。

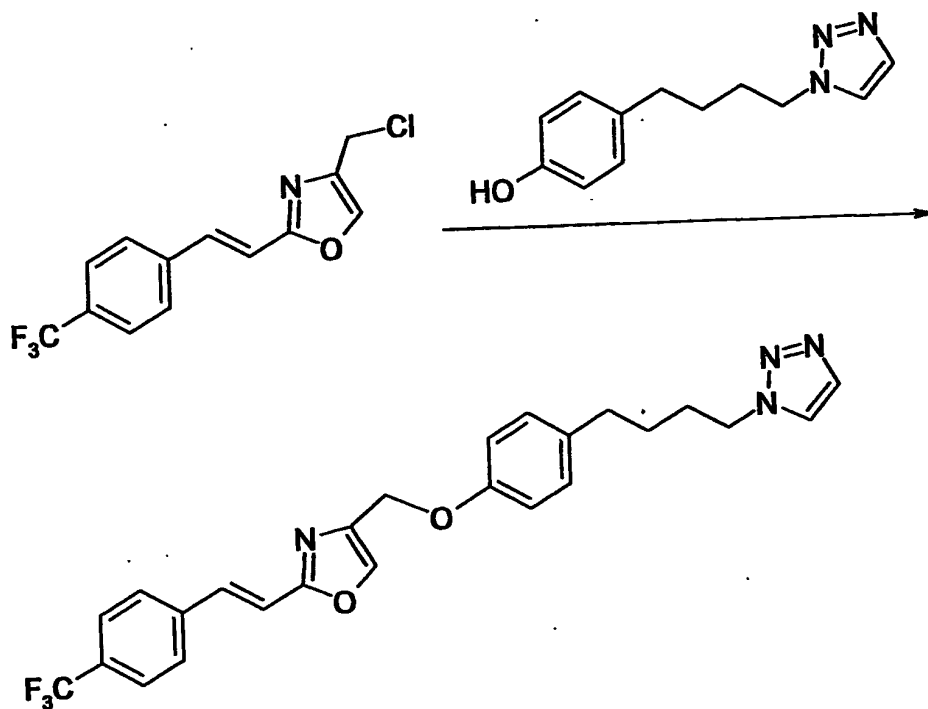
収率55%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz) 4.56 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.54~7.68 (6H, m).



## 参考例 16

1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾールの製造



4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (400mg, 1.84mmol) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール (529mg, 1.84mmol) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、炭酸カリウム (279mg, 2.02mmol) を加え、65~75℃で4時間攪拌した。4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (40mg, 0.184mmol) を追加し、65~75℃でさらに3時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 (5ml)、メタノール (3ml) の順に加え、室温で40分間攪拌した。析出結晶をろ取し、水洗した。減圧乾燥し、1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,

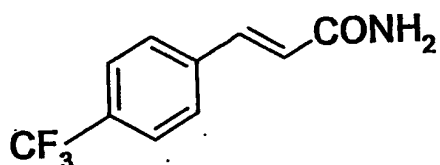
3-トリアゾール (799mg) を得た。

収率93%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300MHz) 1.57~1.68 (2H, m), 1.88~1.99 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 6.89~7.08 (5H, m), 7.49~7.70 (8H, m)。

#### 参考例17

(E)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペンアミド

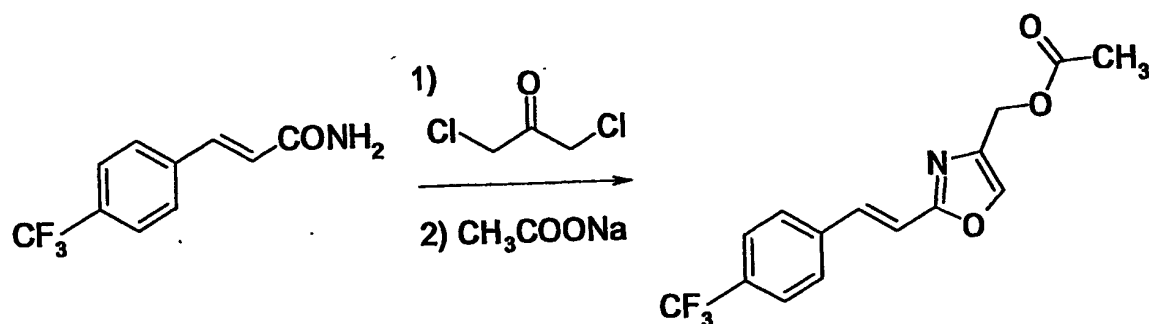


(E)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペン酸 (2400g, 11.1mol) およびDMF (N,N-ジメチルホルムアミド) (82mL) をトルエン (12L) に加えた。SOCl<sub>2</sub> (52.6mL, 721mmol) を室温で滴下し、45~50℃で1時間攪拌を行った。室温に冷却したトルエン溶液を25%アンモニア水 (12L) に、5~25℃で滴下した。45~55℃で1時間攪拌した。室温に放冷攪拌後、同温度で1時間攪拌した。析出結晶を濾取し、水 (12L) で洗浄した。減圧乾燥し、(E)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペンアミド (2293g, 10.7mol) を得た。収率96%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , 300MHz) 6.72 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.67~7.83 (4H, m)。

#### 実施例25

4- (アセトキシメチル) - 2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール



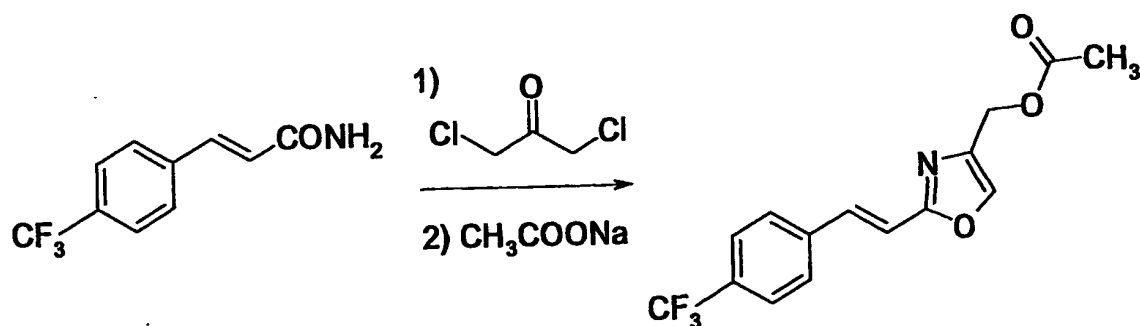
(E) - 3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-プロペンアミド (10.0 g, 46.5 mmol) および 1, 3-ジクロロアセトン (11.0 g, 86.6 mmol) をトルエン (50 mL) に加え、Dean-Stark 管を用いて 8.5 時間還流共沸脱水した。反応液を減圧濃縮した。残留物にジメチルスルホキシド (50 mL) および酢酸ソーダ 3 水和物 (15.8 g, 116.1 mmol) を加えた。70~75℃で 4 時間攪拌した。メタノール (50 mL) を加えた。室温に放冷攪拌後、氷冷下 1 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、冷メタノール (30 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、4- (アセトキシメチル) - 2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール (13.1 g) を得た。収率 65%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz)

2.11 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.58~7.62 (5H, m).

#### 実施例 26

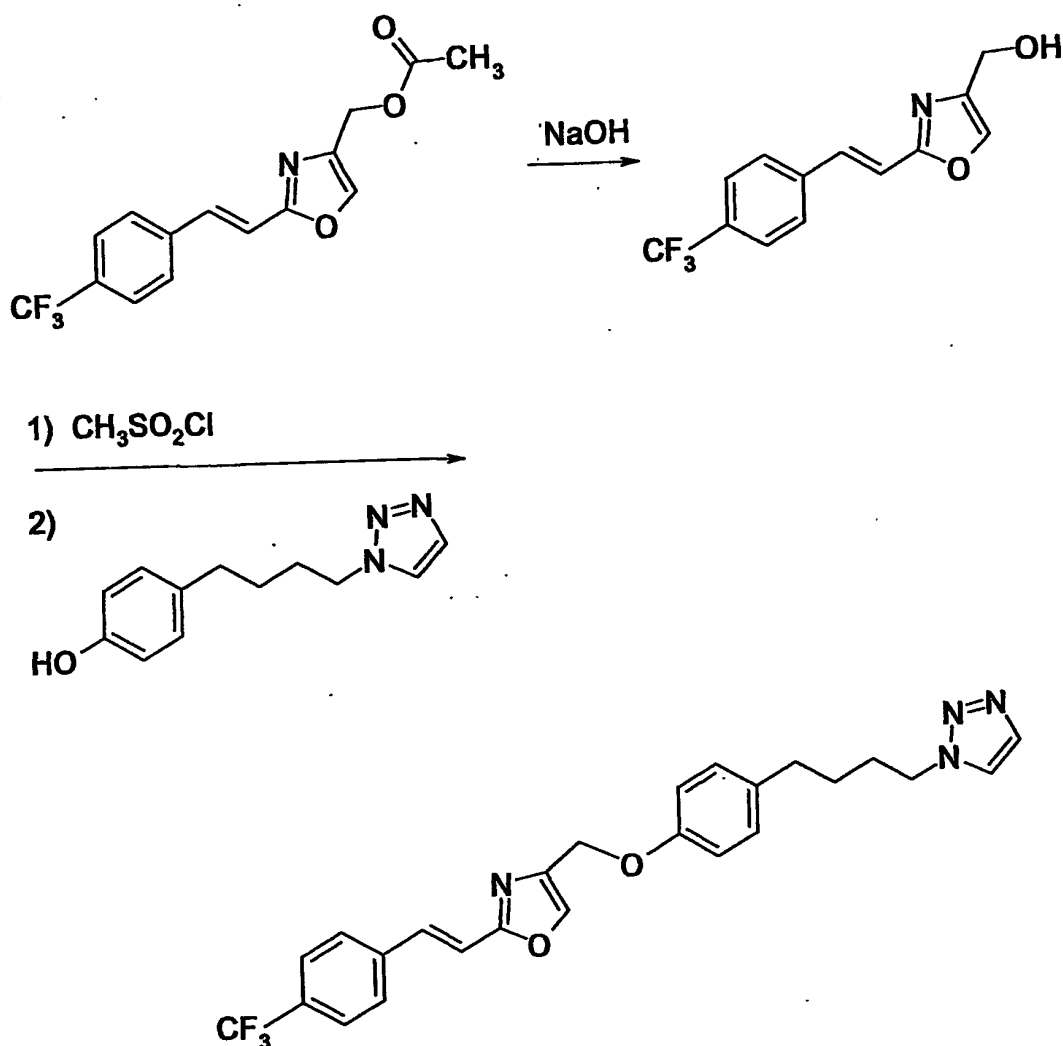
4- (アセトキシメチル) - 2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール



(E) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - プロペンアミド (950 g, 4.42 mol)、1, 3 - ジクロロアセトン (1045 g, 8.23 mol) をトルエン (4.75 L) に加え、Dean-Stark 管を用いて 8 時間還流共沸脱水した。反応の途中、共沸混合物 (2.38 L) を除去した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジメチルスルホキシド (4.75 L)、酢酸ソーダ (905 g, 11.0 mol) を加えた。70 ~ 80 °C で 3.5 時間攪拌した。メタノール (4.75 L) を加えた。室温に放冷攪拌後、氷冷下 1 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、冷メタノール (1.9 L) で洗浄した。減圧乾燥し、4 - (アセトキシメチル) - 2 - [(E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3 - オキサゾール (1560 g) を得た。収率 51 %

#### 実施例 27

[1 - [4 - [4 - [2 - [(E) - 2 - (4 - トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール



4- (アセトキシメチル) -2- [ (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール (20.0 g, 64.3 mmol) をジメチルスルホキシド (200 mL) に溶解し、50℃で2N-水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL, 70.0 mmol) を加えた。約40℃で15分撹拌した。同温度で水 (200 mL) を加えた。室温に放冷撹拌後、同温度で1時間撹拌した。析出結晶を濾取し、水 (60 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、収率95%で4- (ヒドロキシメチル) -2- [ (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール (16.4 g, 61.1 mmol) を得た。

得られた4- (ヒドロキシメチル) -2- [ (E) -2- [4- (トリフルオロ

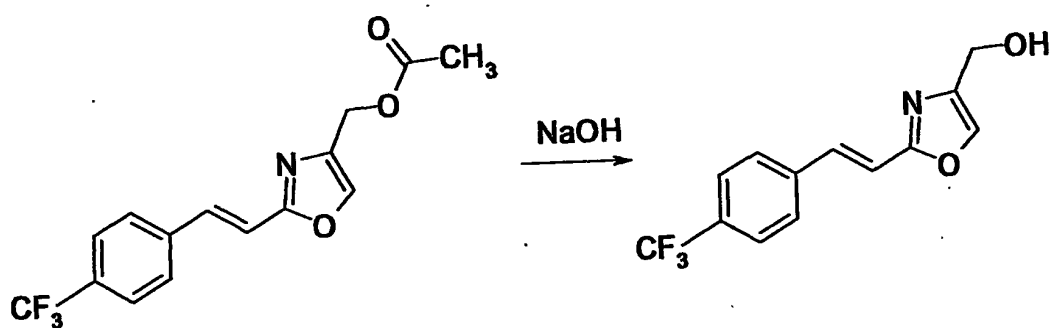
メチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール (1.00 g, 3.71 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.95 mL, 5.44 mmol) をTHF (テトラヒドロフラン) (15 mL) に加えた。氷冷下塩化メタンスルホニル (0.45 mL, 5.81 mmol) を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、同温度で4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブチル] フェノール (900 mg, 4.14 mmol) および臭化テトラノルマルブチルアンモニウム (60 mg, 0.19 mmol) を加えた。15℃以下で2N-水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL, 15.0 mmol) を滴下した。1時間還流攪拌した。室温に放冷攪拌後、有機層を減圧濃縮した。残留物にエタノール (20 mL) を加え、還流攪拌した。同温度で水 (20 mL) を滴下した。室温に放冷攪拌後、氷冷して析出結晶を濾取、水 (20 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] ブチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール (1.61 g, 3.44 mmol) を得た。収率88%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz)

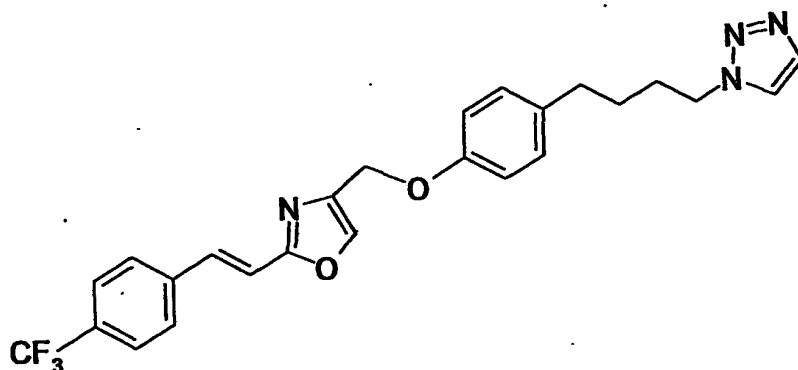
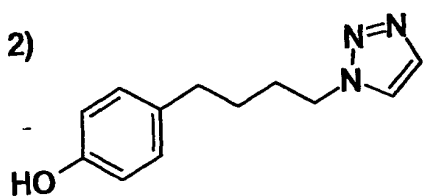
1.57~1.68 (2H, m), 1.88~1.99 (2H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 6.89~7.08 (5H, m), 7.49~7.70 (8H, m).

#### 実施例28

[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] ブチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール

1)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 

2)



4- (アセトキシメチル) -2- [(E)-2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール (1556 g, 2.23 mol)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 L, 4.8 mol) および活性炭 (47 g) をメタノール (4.7 L) に加えた。1時間還流撹拌した。活性炭および不溶物を加圧濾過して除去した。メタノール/水 (2:1) (470 mL) で洗浄した。濾液を合わせて還流した。同温度で水 (3.3 L) を加えた。室温に放冷撹拌後、

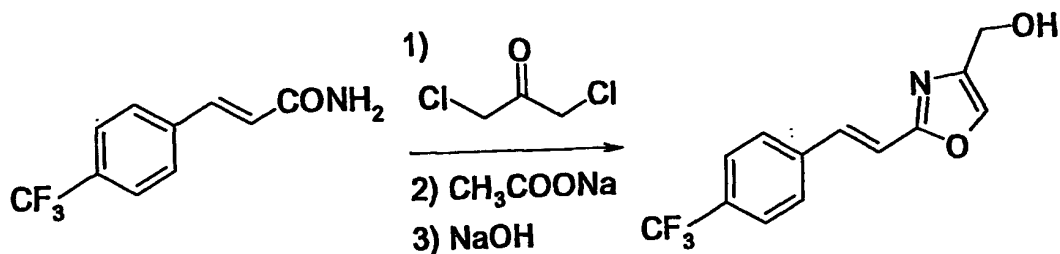
同温度で1時間攪拌した。析出結晶を濾取、水(4.7L)で洗浄した。減圧乾燥し、収率95%で4-(ヒドロキシメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール(568.5g, 2.11mol)を得た。

得られた4-(ヒドロキシメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール(567g, 2.11mol)およびジイソプロピルエチルアミン(340g, 2.63mol)をTHF(3.4L)に加えた。氷冷下塩化メタンスルホニル(302g, 2.63mol)のTHF(567mL)溶液を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、ジイソプロピルエチルアミン(27.3g, 0.21mol)、塩化メタンスルホニル(24.2g, 0.21mol)、THF(57mL)溶液を追加して加えた。1.5時間還流攪拌した。室温に放冷後、15%水酸化ナトリウム水溶液(1.96kg, 7.35mol)を滴下した。同温度で4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(503g, 2.32mol)および臭化テトラノルマルブチルアンモニウム(68.0g, 0.21mol)を加えた。4時間還流攪拌した。同温度で水(3.1L)およびメタノール(7.4L)を滴下した。室温に放冷攪拌後、同温度で1時間攪拌した。析出結晶を濾取、THF/メタノール/水(1:1:2)(2.8L)、水(2.8L)および冷メタノール(2.8L)で洗浄した。減圧乾燥し、[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール(883g, 1.88mol)を得た。収率85%。

#### 参考例18

4-(ヒドロキシメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール





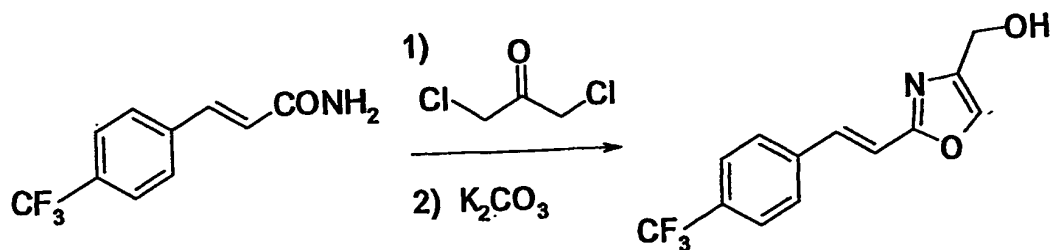
(E) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - プロペンアミド (20.0 g, 92.9 mmol) をトルエン (75 mL) に加え、1, 3 - ジクロロアセトン (22.0 g, 173.3 mmol) およびトルエン (25 mL) を加えた。9 時間還流共沸脱水した。これを 2 等分し、一方を減圧濃縮した。残留物にジメチルスルホキシド (100 mL)、酢酸ソーダ 3 水和物 (15.9 g, 116.8 mmol) および水 (20 mL) を加えた。70 ~ 75℃ で 4.5 時間攪拌した。同温度で 2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え、1 時間攪拌した。室温に放冷後、トルエン (400 mL) および水 (400 mL) を加え分液した。5% 食塩水 (200 mL) で洗浄後、減圧濃縮した。残留物にメタノール (10 mL) を加え、60℃ に加熱して溶解させた。室温に放冷攪拌後、氷冷して 1 時間攪拌した。析出結晶を濾過し、冷メタノール (5 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [ (E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3 - オキサゾール (5.96 g, 22.1 mmol) を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz)

2.83 (1H, s), 4.69 (2H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=13.1\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 7.55 ~ 7.66 (5H, m).

#### 参考例 19

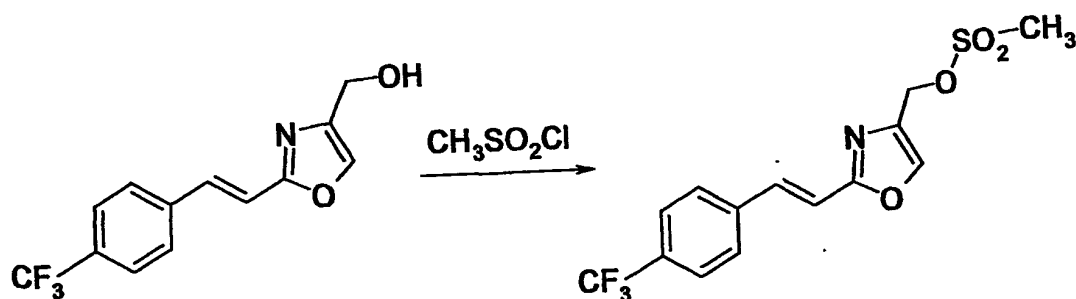
4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - [ (E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3 - オキサゾール



(E)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペンアミド (4.30 g, 20.0 mmol) および 1,3-ジクロロアセトン (4.75 g, 37.4 mmol) をトルエン (20 mL) に加え、Dean-Stark 管を用いて 6 時間還流共沸脱水した。室温に放冷後、DMF (50 mL)、水 (30 mL) および炭酸カリウム (13.7 g, 99.1 mmol) を加えた。100℃で 1.5 時間撹拌した。室温に放冷後、酢酸エチル (200 mL) および水 (150 mL) を加えて分液した。有機層を水/飽和食塩水 (1:1) (100 mL) で洗浄した。有機層に酢酸エチル (400 mL) を加え、水 (200 mL) で 2 回洗浄後、減圧濃縮した。残留物にエタノール (30 mL) を加えた。水 (38 mL) を加えて析出した結晶を濾取し、水 (40 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、4-(ヒドロキシメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール (3.3 g, 3.71 mmol) を得た。収率 62%。

#### 参考例 20

[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メチルメタンスルホナート



4-(ヒドロキシメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール (5.0 g, 18.6 mmol) お

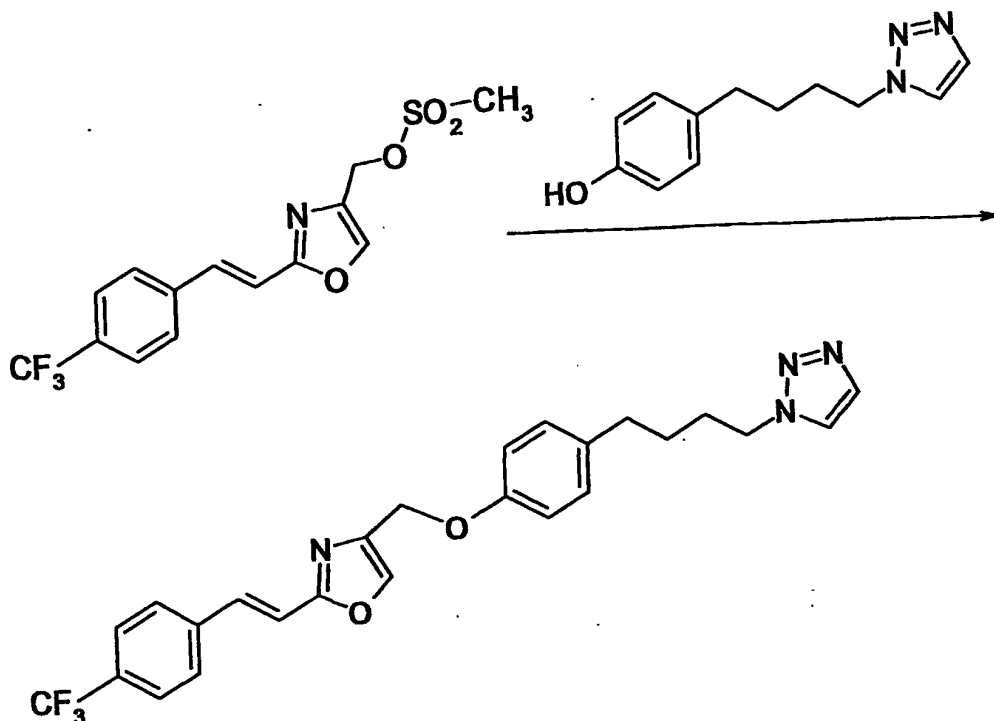
よびトリエチルアミン (3.1 mL, 22.4 mmol) を THF 溶液 (25 mL) に加え、氷冷下、塩化メタンスルホニル (1.8 mL, 23.3 mmol) を滴下した。同温度で THF (25 mL) を加え 40 分攪拌した。室温でさらに 1 時間攪拌を行った。水 (25 mL) を加えて酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を水 (25 mL) で洗浄した。水層を合わせて酢酸エチル (25 mL) でさらに抽出した。有機層を合わせて濃縮した。残留物に酢酸エチル (40 mL) およびイソプロピルエーテル (10 mL) を加えた。60℃ に加熱して溶解した。室温に放冷攪拌後、氷冷下イソプロピルエーテル (10 mL) を加えて析出結晶を濾取した。イソプロピルエーテル (10 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メチルメタンスルホナート (5.1 g, 14.5 mmol) を得た。収率 78%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , 300 MHz)

3.09 (3H, s), 5.22 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.60~7.69 (4H, m), 7.78 (1H, s).

#### 参考例 21

[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル-1H-1,2,3-トリアゾール

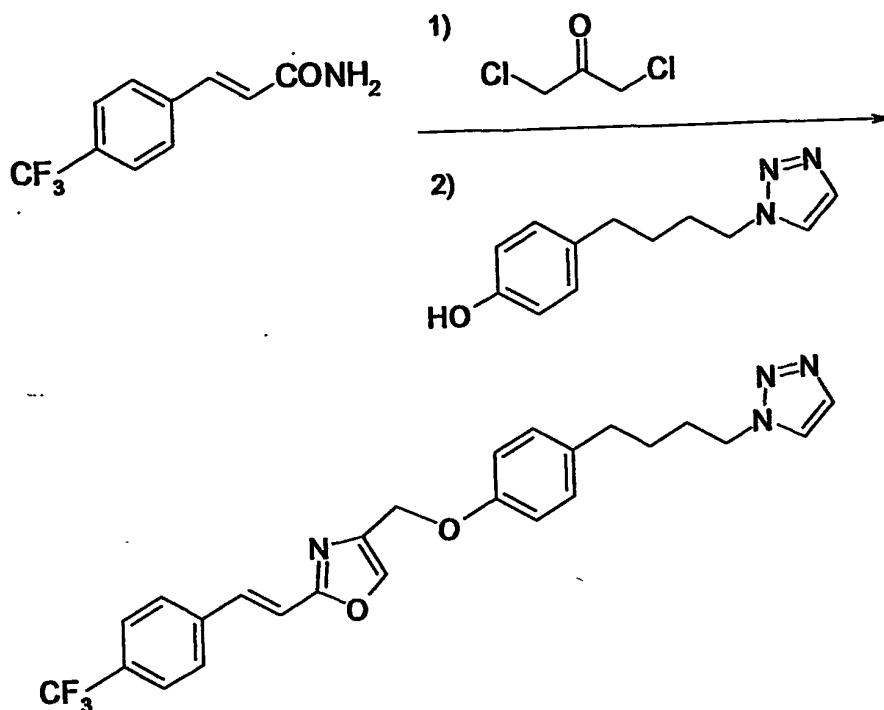


[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メチルメタンスルホナート (500mg, 1.44mmol)、4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール (344mg, 1.58mmol) および臭化テトラノルマルブチルアンモニウム (45mg, 0.14mmol) を THF (5mL) に加えた。1N-水酸化ナトリウム水溶液 (3.0mL, 3.00mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。10%食塩水 (10mL) を加えて酢酸エチル (10mL) で抽出した。有機層を10%食塩水 (10mL) で洗浄した。水層を合わせて酢酸エチル (10mL) でさらに抽出した。有機層を合わせて濃縮した。残留物にエタノール (15mL) を加えた。加熱還流して溶解した。室温に放冷撹拌後、氷冷下1時間撹拌した。析出結晶を濾取、冷エタノール (2mL) で洗浄した。減圧乾燥し、[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール (556mg, 1.19mmol) を得た。収率81%。

#### 実施例29

[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]

ル) エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル]  
- 1H-1, 2, 3-トリアゾール



(E)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-プロペンアミド (4.00 g, 18.59 mmol) および 1,3-ジクロロアセトン (3.54 g, 27.89 mmol) をトルエン (14 mL) に加え、Dean-Stark 管を用いて 3 時間還流共沸脱水した。同温度で硫酸 (91 mg) のトルエン (1 mL) 溶液を添加し、さらに 3.5 時間還流共沸脱水した。反応液を減圧濃縮し、残留物に THF (20 mL) および臭化テトラノールマルプチルアンモニウム (428 mg, 1.328 mmol) を加えた。20~30℃で 30% 水酸化カリウム水溶液 (12.42 g, 66.4 mmol) を滴下した。同温度で 15 分間攪拌した。4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プチル]フェノール (2.89 g, 13.28 mmol) を加えた。2 時間還流攪拌した。同温度で水 (13.4 mL) およびメタノール (20 mL) を滴下した。室温に放冷攪拌後、同温度で 1 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、冷メタノール (40 mL) で洗浄した。減圧乾

乾燥し、1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール (5.35 g, 11.42 mmol) を得た。収率 86%。

#### 参考例 22

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾールの製造

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール (5.0 g) を水/1-プロパノール=1/9 (65 ml) に加え、さらに活性炭 100 mg を加えた。加熱還流した後、不溶物を熱時ろ過し、水/1-プロパノール=1/9 (5 ml) で洗浄した。ろ液を再度還流させた後、放冷し 50 から 55℃ で 30 分攪拌した。同温度で水 56 ml 滴下した。50 から 60℃ で 20 時間攪拌した後、結晶をろ過し、50℃ の水で洗浄した。40℃ で減圧乾燥し、1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾールを結晶として 4.29 g 得た。(特願 2000-108204 の実施例 4 で得られるものと同じ結晶) 収率 92%。

該結晶を粉末 X 線回折により分析した結果を以下に示す。

該結晶は粉末 X 線回折の回折角 ( $2\theta$ ) が 15.88、21.22、21.82 度に特徴的なピークが現れる粉末 X 線回折パターンを示した。粉末 X 線チャートを図 1 に示す。

#### 実施例 30

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-

### 1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

1- [4- [4- [ [2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾール (150.0 g) をアセトン 1.5 L に加えた。加熱還流させた後、不溶物を濾去した。アセトン 60 ml で洗浄した。ろ洗液を還流させた後、還流下、水 150 ml を滴下した。放冷攪拌し 30℃ にした。水 390 ml を滴下し室温 2 時間、氷冷下 5.5 時間攪拌した。ろ過し、氷冷したアセトン/水 = 1/1 (300 ml × 2) で洗浄した。40℃ で減圧乾燥し 1- [4- [4- [ [2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾールを結晶として 141.4 g 得た。収率 94%。

該結晶を粉末X線回析により分析した結果を以下に示す。

該結晶は粉末X線回析の回析角 (2θ) が 6.98、14.02、17.56、21.10、24.70 度に特徴的なピークが現れる粉末X線回析パターンを示した。粉末X線チャートを図 2 に示す。

### 参考例 23

1- [4- [4- [ [2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -

### 1H-1, 2, 3-トリアゾール-メタンスルホン酸塩の製造

1- [4- [4- [ [2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] - 1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾール (1.0 g) を酢酸エチル 50 ml、テトラヒドロフラン 5 ml に溶解させた。メタンスルホン酸 (205 mg) をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解した溶液を滴下した。晶出した。室温 20 分、氷冷 50 分攪拌後、液量が約半分になるように減圧濃縮した。氷冷 30 分攪拌後、ろ過し酢酸エチル/イソプロピルエーテル = 1/1 (3 ml) で洗浄した。減圧乾燥 (40℃) し 1- [4- [4- [ [2- [ (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル]

1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール メタンスルホン酸塩を1.18g得た。収率98%。  
 $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.61~1.69 (2H, m), 1.94~2.05 (2H, m), 2.62 (2H, t,  $J=7.35\text{Hz}$ ), 2.90 (3H, s), 4.51 (2H, t,  $J=7.14\text{Hz}$ ) 5.05 (2H, s), 6.91~7.13 (5H, m), 7.60~7.74 (6H, m), 7.97 (1H, s), 8.16 (1H, s)。

#### 参考例24

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール p-トルエンスルホン酸塩の製造

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール(1.0g)を酢酸エチル50ml, テトラヒドロフラン5mlに溶解させた。p-トルエンスルホン酸一水和物(406mg)をテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を滴下した。晶出した。室温2時間20分攪拌後、ろ過し酢酸エチル/イソプロピルエーテル=1/1(3ml)で洗浄した。減圧乾燥(40℃)し1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール p-トルエンスルホン酸塩を1.1g得た。収率80%。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 1.58~1.66 (2H, m), 1.90~2.01 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 (2H, t,  $J=7.28\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, t,  $J=7.06\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 6.88~7.19 (7H, m), 7.61~7.81 (8H, m), 8.02 (1H, s), 8.16 (1H, s)。

#### 参考例25



1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール ベンゼンスルホン酸塩の製造

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール (1.0 g)を酢酸エチル50 ml, テトラヒドロフラン5 mlに溶解させた。ベンゼンスルホン酸一水和物(376 mg)をテトラヒドロフラン5 mlに溶解した溶液を滴下した。晶出した。室温2時間攪拌後、ろ過し酢酸エチル/イソプロピルエーテル=1/1(3 ml)で洗浄した。減圧乾燥(40℃)し1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール ベンゼンスルホン酸塩を1.05 g得た。収率78%。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) 1.54~1.66 (2H, m), 1.88~1.99 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.47\text{ Hz}$ ), 4.44 (2H, t,  $J=7.17\text{ Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 6.87~7.06 (5H, m), 7.39~7.44 (3H, m), 7.53~7.70 (6H, m), 7.80 (1H, s), 7.87~7.91 (2H, m), 7.99 (1H, s).

#### 参考例26

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール 硫酸塩の製造

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール (1.0 g)を酢酸エチル50 ml, テトラヒドロフラン5 mlに溶解させた。硫酸(209 mg)をテトラヒドロフラン5 mlに溶解した溶液を滴下した。晶出した。室温40分攪拌後、ろ過し酢酸エチル(3 ml)

で洗浄した。減圧乾燥(40℃)し1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール硫酸塩を1.13g得た。収率93%。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) 1.56~1.66(2H, m), 1.89~2.00(2H, m), 2.60(2H, t,  $J=7.50\text{ Hz}$ ), 4.45(2H, t,  $J=7.11\text{ Hz}$ ), 5.00(2H, s), 6.88~7.10(5H, m), 7.53~7.70(5H, m), 7.93(1H, s), 7.82(1H, s), 7.85(1H, s).

#### 参考例27

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール 塩酸塩の製造

1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール(1.5g)をテトラヒドロフラン75mlに溶解させた。濃塩酸(0.3ml)を滴下した。晶出した。室温40分攪拌後、ろ過し酢酸エチル(3ml)で洗浄した。減圧乾燥(40℃)し1-[4-[4-[2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール塩酸塩を1.09g得た。収率67%。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) 1.60~1.66(2H, m), 1.93~1.98(2H, m), 2.61(2H, t,  $J=7.53\text{ Hz}$ ), 4.43(2H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 5.03(2H, s), 6.90~7.09(5H, m), 7.55~7.81(8H, m).

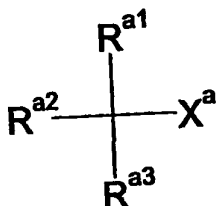
#### 産業上の利用可能性

本発明の製造法によれば、チロシンキナーゼ(特に、HER2)阻害作用を有す

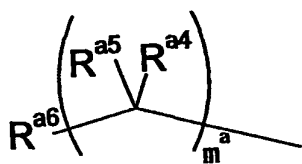
る 1-置換-1, 2, 3 トリアゾール化合物を、高収率かつ簡便な方法で、効率よく工業的大量規模で製造することができる。

## 請求の範囲

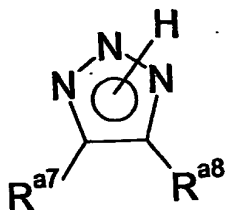
## 1. 式:



〔式中、 $X^a$ は脱離基、 $R^{a1}$ および $R^{a2}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有しているヒドロキシ、置換基を有しているチオール、置換基を有しているアミノ、置換基を有している炭化水素基、置換基を有している複素環基またはアシル、 $R^{a3}$ は、式:



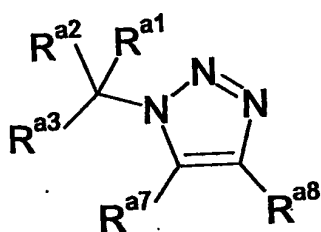
〔式中、 $R^{a4}$ および $R^{a5}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有しているヒドロキシ、置換基を有しているチオール、置換基を有しているアミノ、置換基を有している炭化水素基、置換基を有している複素環基またはアシルを示すか、あるいは $R^{a4}$ と $R^{a5}$ とが一緒になってオキソを形成し、 $R^{a6}$ は置換基を有している芳香族基、 $m^a$ は0ないし10の整数を示す〕で表される基を示すか、あるいは $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ および $R^{a3}$ の2つまたは3つが隣接する炭素原子と共に置換基を有している環を形成する〕で表される化合物またはその塩および式:



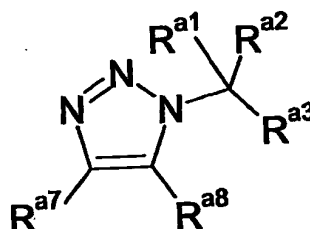
〔式中、 $R^{a7}$ および $R^{a8}$ は、それぞれ水素原子、ハロゲン、置換基を有していてもよいヒドロキシ、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシルを示す〕で表される化合物またはその塩を、

- (1) 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させるか、または
- (2) 塩基の非存在下、反応させる

ことを特徴とする式：



または



〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

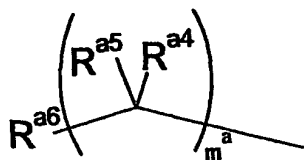
2. 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させる請求項1記載の製造法。

3. 塩基の存在下、3級アルコール中で反応させる請求項1記載の製造法。

4.  $R^{a1}$ が水素原子である請求項1記載の製造法。

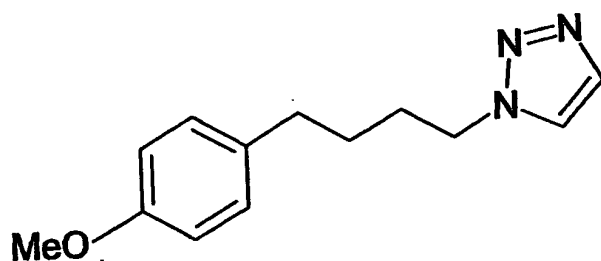
5.  $R^{a1}$ および $R^{a2}$ が水素原子である請求項1記載の製造法。

6.  $R^{a3}$ が式：



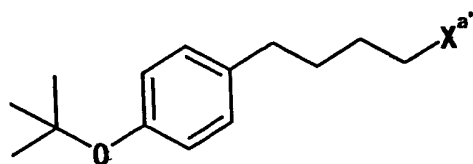
[式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す] で表される基である請求項1記載の製造法。

7.  $R^{a4}$ および $R^{a5}$ が水素原子である請求項6記載の製造法。
8.  $R^{a6}$ が置換基を有していてもよいフェニルである請求項6記載の製造法。
9.  $m^a$ が3である請求項6記載の製造法。
10.  $R^{a7}$ および $R^{a8}$ が水素原子である請求項1記載の製造法。
11. 式:



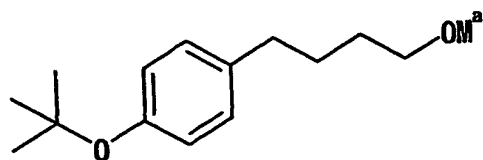
で表される化合物の塩。

12. 式:

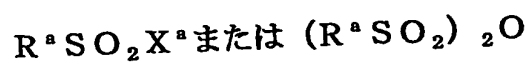


[式中、 $X^{a'}$  はハロゲン原子、 $OSO_2R^a$ または $OCOR^a$  (ただし  $R^a$ は置換されていてもよい炭化水素基) で表される基を示す] で表される化合物。

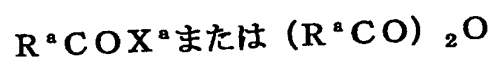
13. 式:



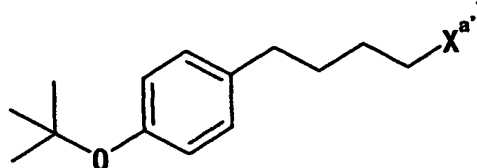
[式中、 $M^a$ は水素原子、アルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を示す。]  
で表される化合物と 1) チオニルハライド、2) オキサリルハライド、3) 式:



〔式中、 $R^a$ は置換されていてもよい炭化水素基を、 $X^a$ は脱離基を示す〕で表される化合物または4) 式：

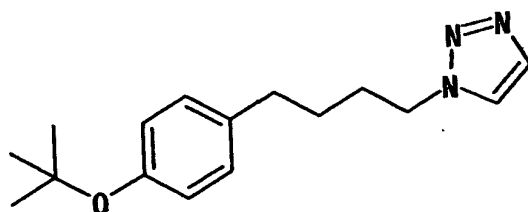


〔式中、 $R^a$ および $X^a$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを塩基性条件下に反応させることを特徴とする式：



〔式中、 $X^a$ はハロゲン原子、 $OSO_2 R^a$ または $OCOR^a$ （ただし $R^a$ は前記と同意義を示す）で表される基を示す〕で表される化合物の製造法。

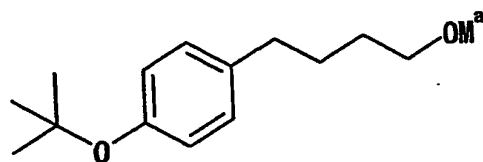
14. 式：



で表される化合物またはその塩。

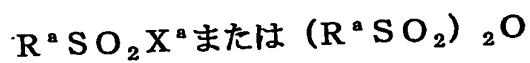
15.  $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a7}$ および $R^{a8}$ がそれぞれ水素原子で、 $R^{a3}$ が3-[4-(*t*-ブトキシフェニル)]プロピルである請求項1記載の製造法。

16. 式：

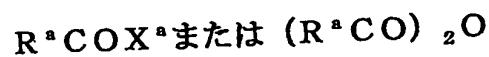


〔式中、 $M^a$ は水素原子、アルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を示す〕

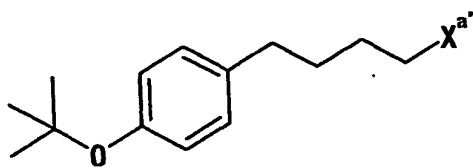
で表される化合物と 1) チオニルハライド、2) オキサリルハライド、3) 式：



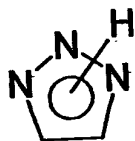
〔式中、 $R^a$ は置換されていてもよい炭化水素基を、 $X^a$ は脱離基を示す〕で表される化合物または 4) 式：



〔式中、 $R^a$ はおよび  $X^a$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物とを塩基性条件下に反応させて式：

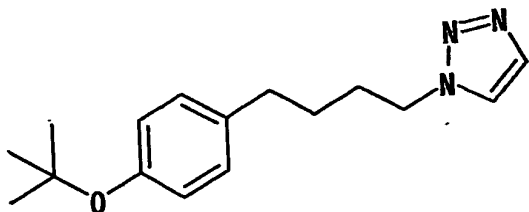


〔式中、 $X^a$ はハロゲン原子、 $OSO_2 R^a$ または $OCOR^a$ （ただし $R^a$ は前記と同意義を示す）で表される基を示す〕で表される化合物を得、ついでこれに式：



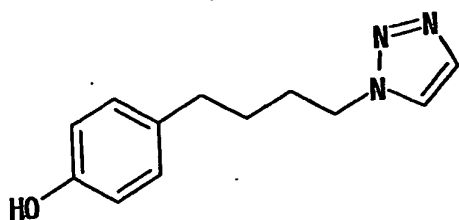
で表される化合物またはその塩を、

- (1) 塩基の存在下、2級または3級アルコール中で反応させるが、または
- (2) 塩基の非存在下、反応させて式：



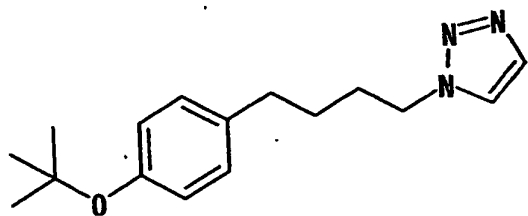
で表される化合物を得、ついでこれを脱保護することを特徴とする式：



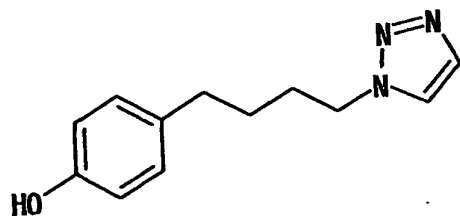


で表される化合物の製造法。

17. 式:

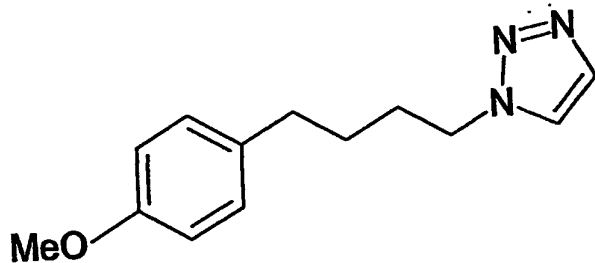


で表される化合物を脱保護することを特徴とする式:

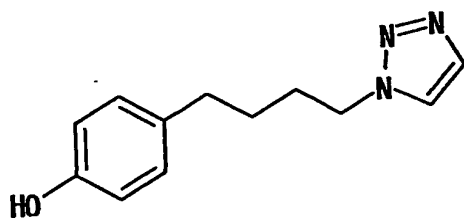


で表される化合物の製造法。

18. 式:

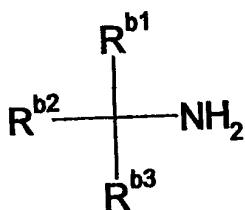


で表される化合物を脱保護することを特徴とする式:

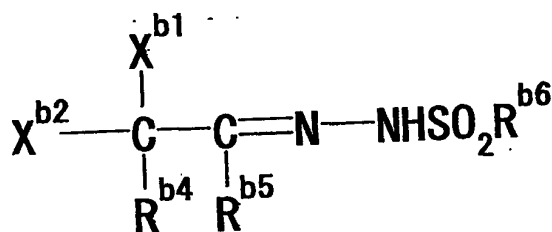


で表される化合物の製造法。

19. 式:

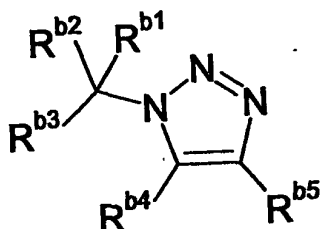


〔式中、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ および $R^{b3}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有しているヒドロキシ、置換基を有しているチオール、置換基を有しているアミノ、置換基を有しているもよい炭化水素基、置換基を有しているもよい複素環基またはアシルを示すか、あるいは $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ および $R^{b3}$ の2つまたは3つが隣接する炭素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成する〕で表される化合物またはその塩および式:



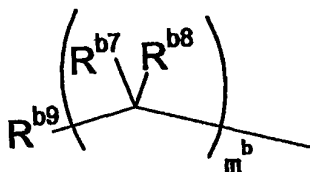
〔式中、 $X^{b1}$ および $X^{b2}$ は、それぞれハロゲン、 $R^{b4}$ および $R^{b5}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有しているもよいヒドロキシ、置換基を有しているもよいチオール、置換基を有しているもよいアミノ、置換基を有しているもよい炭化水素基、置換基を有しているもよい複素環基またはアシル、 $R^{b6}$ は、置換基を有しているもよいアルキルまたは置換基を有しているもよいフェ

ニルを示す] で表される化合物またはその塩を反応させた後、反応混合物を塩基で処理することを特徴とする式：



[式中、各記号は上記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造法。

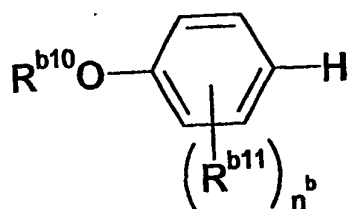
- 20.  $R^{b1}$ が水素原子である請求項19記載の製造法。
- 21.  $R^{b1}$ および $R^{b2}$ が水素原子である請求項19記載の製造法。
- 22.  $R^{b3}$ が式：



[式中、 $R^{b7}$ および $R^{b8}$ は、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよいヒドロキシ、置換基を有していてもよいチオール、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシルを示すか、あるいは $R^{b7}$ と $R^{b8}$ とが一緒になってオキソを形成し、 $R^{b9}$ は置換基を有していてもよい芳香族基、

$m^b$ は0ないし10の整数を示す] で表される基である請求項19記載の製造法。

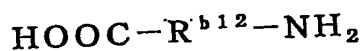
- 23.  $R^{b7}$ および $R^{b8}$ が水素原子、 $R^{b9}$ が置換基を有していてもよいフェニル、 $m^b$ が3である請求項22記載の製造法。
- 24.  $R^{b1}$ および $R^{b2}$ が水素原子である請求項23記載の製造法。
- 25.  $R^{b4}$ および $R^{b5}$ が水素原子である請求項19記載の製造法。
- 26.  $R^{b6}$ がアルキルで置換されたフェニルである請求項19記載の製造法。
- 27. 式：



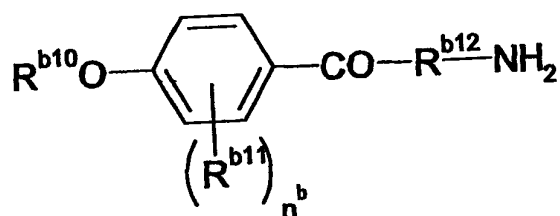
〔式中、 $R^{b10}$ は置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル、

$R^{b11}$ は置換基、

$n^b$ は0ないし4の整数を示す〕で表される化合物またはその塩および式：

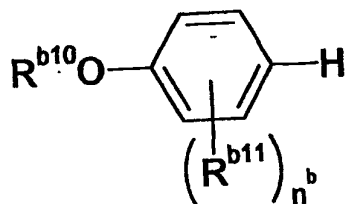


〔式中、 $R^{b12}$ は置換基を有していてもよいアルキレン、置換基を有していてもよいアルケニレンまたは置換基を有していてもよいアルキニレンを示す〕で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体を反応させることを特徴とする式：

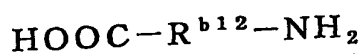


〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

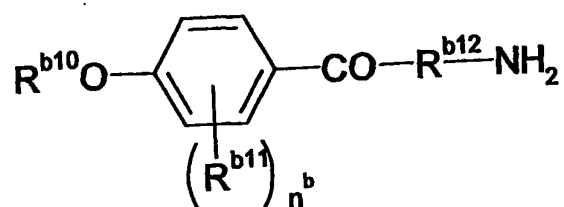
28. 式：



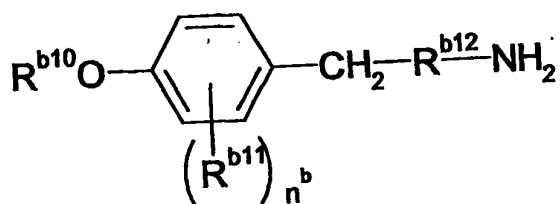
〔式中、各記号は請求項27記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩および式：



〔式中、 $\text{R}^{b12}$ は請求項27記載と同意義を示す〕で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体を反応させ、得られる式：

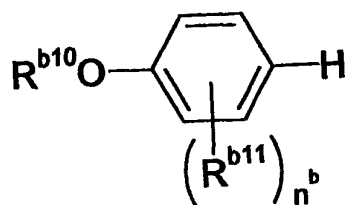


〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を還元反応に付すことを特徴とする式：

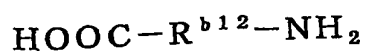


〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

29. 式：

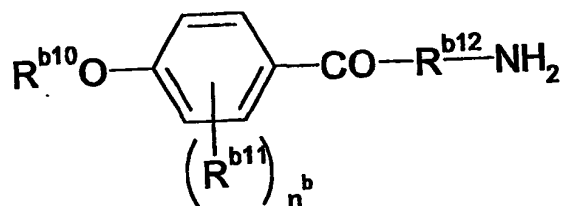


〔式中、各記号は請求項27記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩および式：

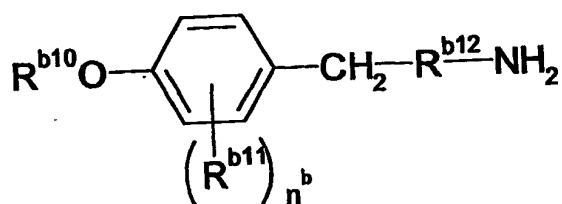


〔式中、 $\text{R}^{b12}$ は請求項27記載と同意義を示す〕で表される化合物、その塩また

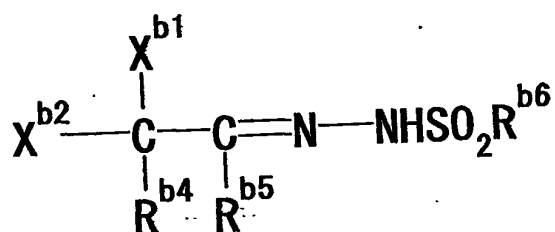
はその反応性誘導体を反応させ、得られる式：



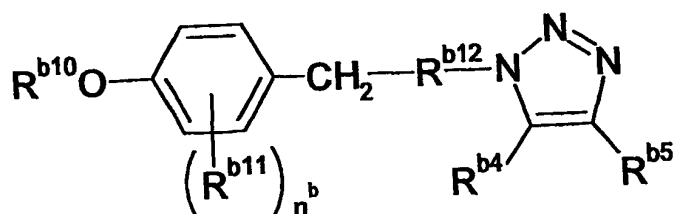
〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を還元反応に付し、得られる式：



〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を式：



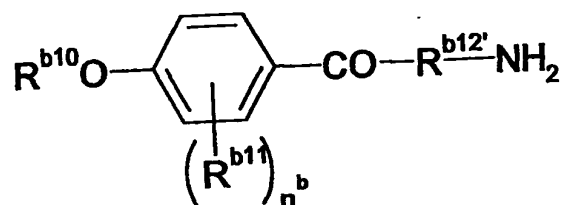
〔式中、各記号は請求項 19 記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と反応させた後、反応混合物を塩基で処理することを特徴とする式：



〔式中、各記号は上記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

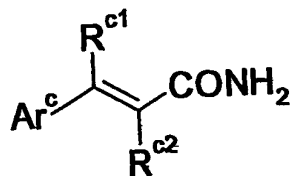
30.  $R^{b4}$ および $R^{b5}$ が水素原子、 $R^{b10}$ が $C_{1-3}$ アルキル、 $R^{b12}$ がトリメチレンおよび $n^b$ が0である請求項29記載の製造法。

31. 式：

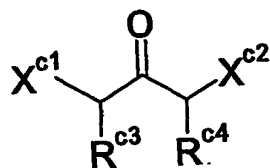


〔式中、 $R^{b12'}$ はトリメチレンを示し、その他の記号は請求項27記載と同意義を示す〕で表される化合物のトリフルオロメタンスルホン酸塩。

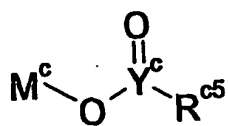
32. 式：



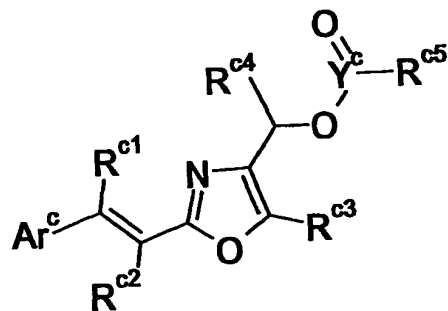
〔式中、 $Ar^c$ は置換基を有していてもよい芳香族基、 $R^{c1}$ および $R^{c2}$ は、それぞれ水素原子または低級アルキルを示す〕で表される化合物またはその塩と式：



〔式中、 $X^{c1}$ および $X^{c2}$ は、それぞれハロゲン、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ は、それぞれ水素原子または低級アルキルを示す〕で表される化合物またはその塩との反応混合物に、式：



〔式中、 $\text{Y}^c$ はC、SまたはSO、 $\text{M}^c$ は水素原子または金属、 $\text{R}^{c5}$ は水素原子、低級アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいベンジルオキシまたは置換基を有していてもよいベンジルアミノを示す〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式：

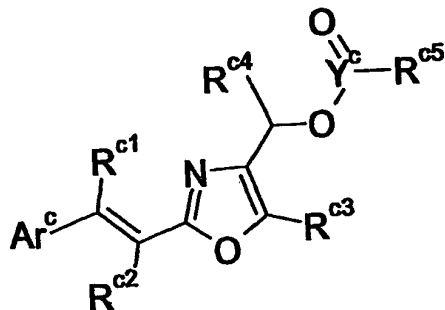


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

33.  $\text{Ar}^c$ が4-トリフルオロメチルフェニルである請求項32記載の製造法。

34.  $\text{R}^{c1}$ 、 $\text{R}^{c2}$ 、 $\text{R}^{c3}$ および $\text{R}^{c4}$ が水素原子、 $\text{R}^{c5}$ がメチルである請求項32記載の製造法。

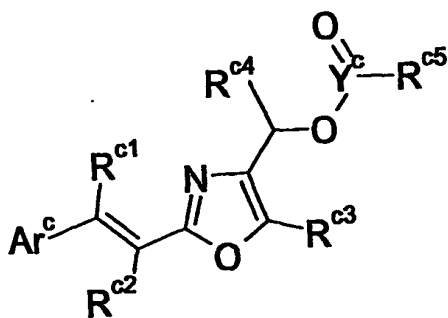
35. 式：



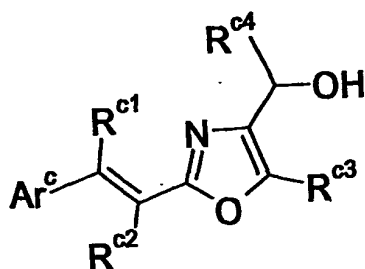
〔式中、各記号は請求項32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩。

36. 式：

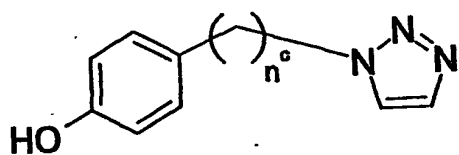




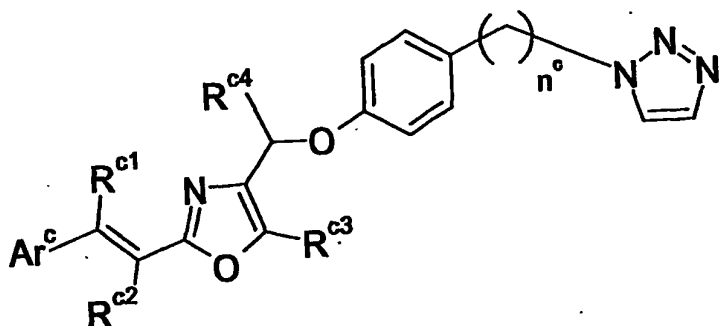
〔式中、各記号は請求項 3 2 と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を加水分解反応または接触還元反応に付し、得られる式：



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで式：



〔式中、 $n^c$  は 1 ないし 10 の整数を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

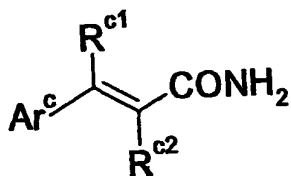


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

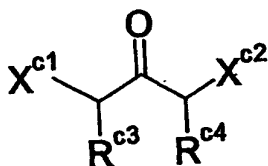
37.  $Ar^c$ が4-トリフルオロメチルフェニルである請求項36記載の製造法。

38.  $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ が水素原子、 $R^{c5}$ がメチル、 $n^c$ が4である請求項36記載の製造法。

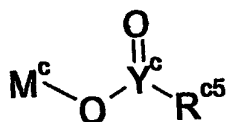
39. 式：



〔式中、各記号は請求項32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式：

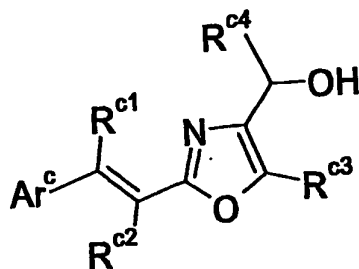


〔式中、各記号は請求項32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩との反応混合物に、式：

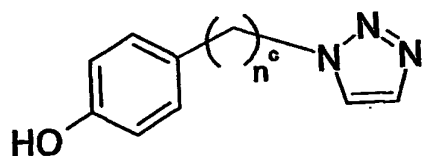


〔式中、各記号は請求項32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩を反

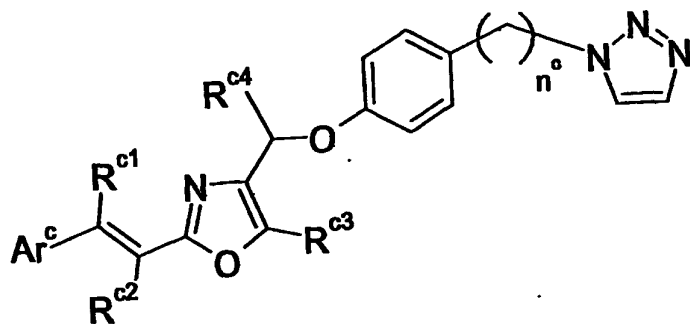
応させ、次いで加水分解反応または接触還元反応に付し、得られる式：



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで式：



〔式中、 $n^c$ は1ないし10の整数を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

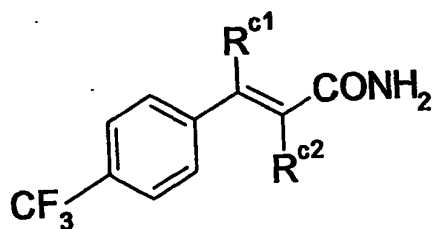


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

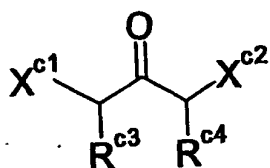
40.  $Ar^c$ が4-トリフルオロメチルフェニルである請求項39記載の製造法。

41.  $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$ および $R^{c4}$ が水素原子、 $R^{c5}$ がメチル、 $n^c$ が4である請求項39記載の製造法。

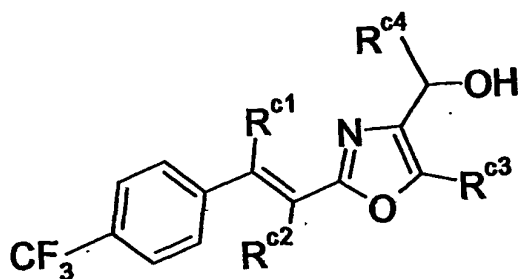
42. 式：



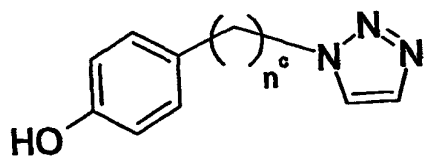
〔式中、各記号は請求項 3 2 と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式：



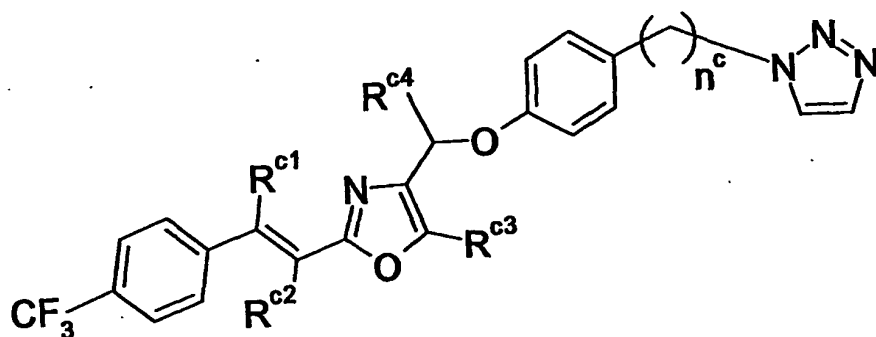
〔式中、各記号は請求項 3 2 と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩との反応混合物を加水分解反応に付し、得られる式：



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで式：

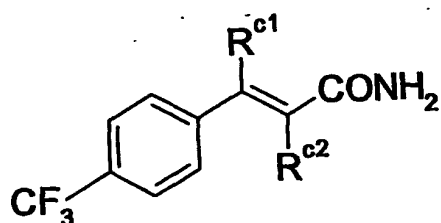


〔式中、 $n^c$  は 1 ないし 10 の整数を示す〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

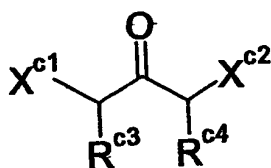


〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

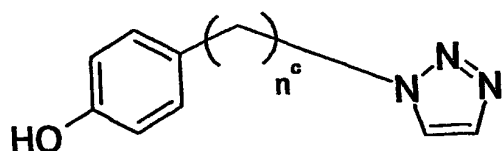
43. 式：



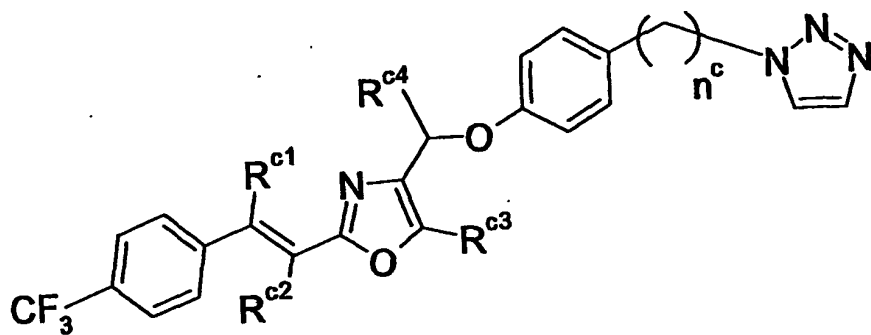
〔式中、各記号は請求項32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩と式：



〔式中、各記号は請求項32と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩との反応混合物に、式：

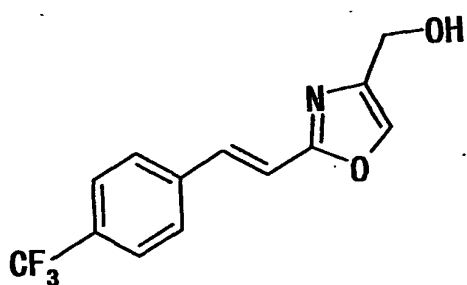


〔式中、 $n^c$ は1ないし10の整数を示す〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式：



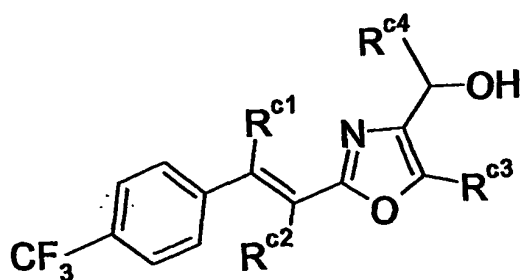
〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

44. 式：

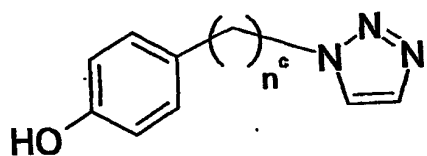


で表される化合物。

45. 式：

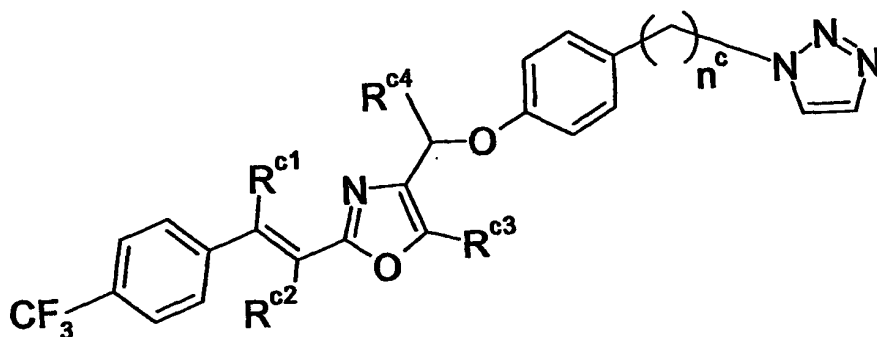


〔式中、各記号は請求項32記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩をスルホニル化またはハロゲン化反応に付し、次いで式：



〔式中、 $n^c$ は1ないし10の整数を示す〕で表される化合物またはその塩とを反

応させることを特徴とする式：



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩の製造法。

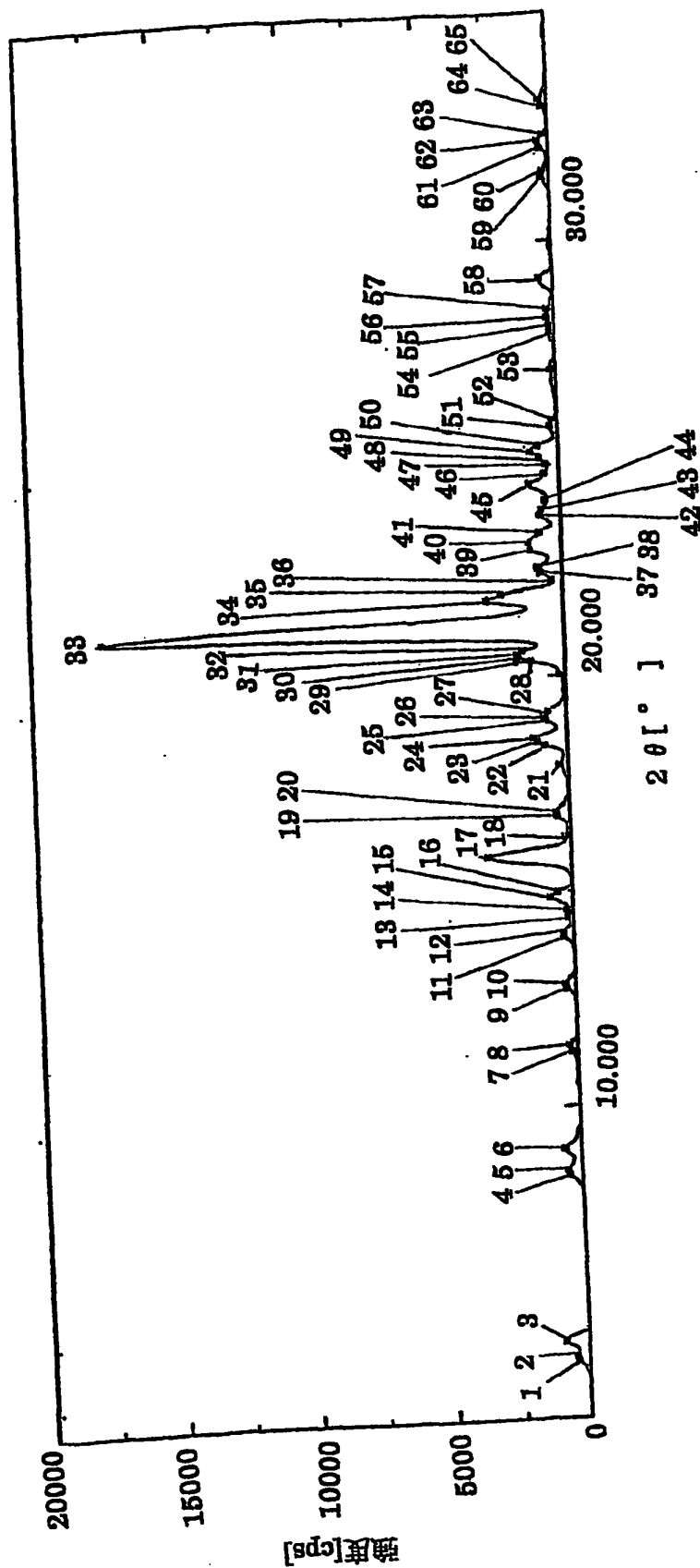
46. 1-〔4-〔4-〔〔2-〔(E)-2-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕エチル〕-1,3-オキサゾール-4-イル〕メトキシ〕フェニル〕ブチル〕-1H-1,2,3-トリアゾール。

47. 粉末X線回折において回折角が6.98、14.02、17.56、21.10、

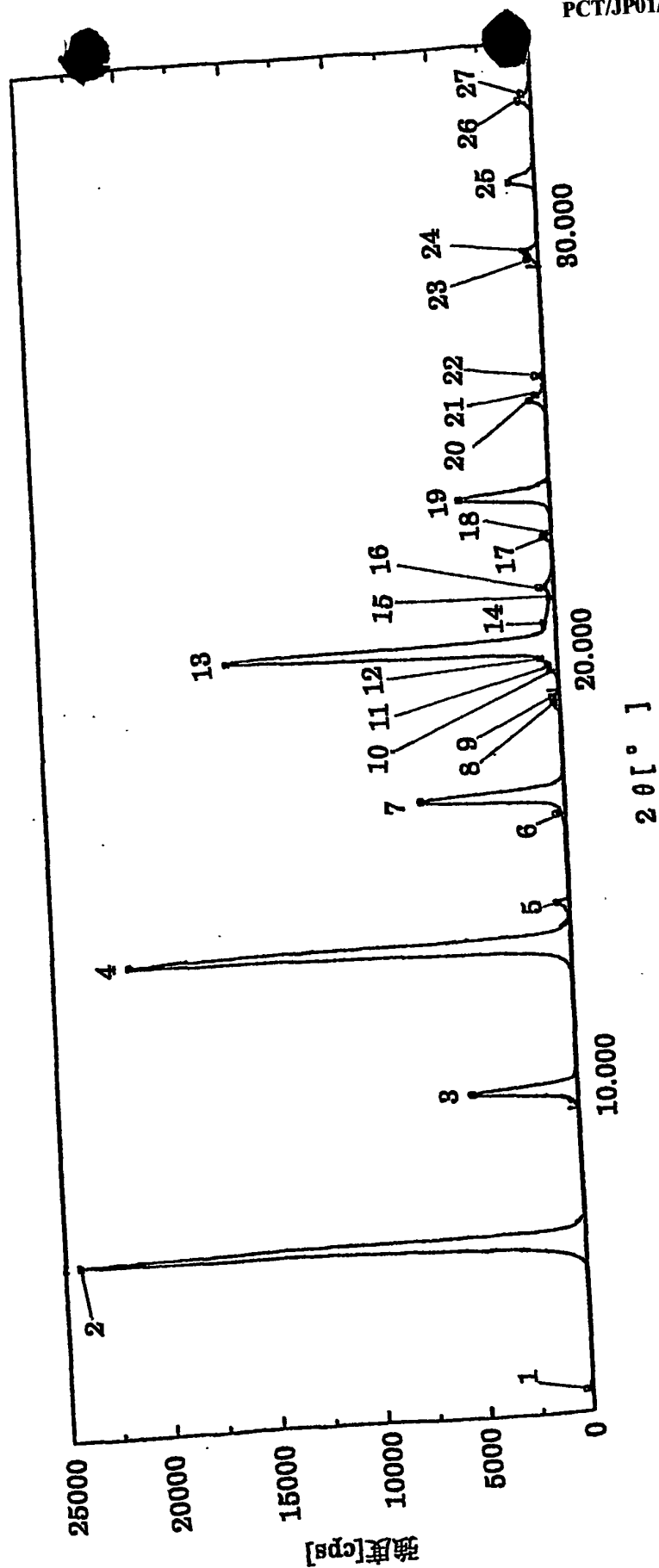
24.70度附近に特徴的なピークを有する請求項46記載の結晶。

48. 請求項46記載の結晶を含んでなる医薬組成物。

图1







## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

JP01/06145

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422,  
A61P43/00 // A61P35/00, A61P9/10, A61P31/12, A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/03505 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 January, 1998 (29.01.98), & US 6211215 A & JP 11-60571 A	1-48
A	JP 5-170763 A (Sankyo Company, Limited), 09 July, 1993 (09.07.93), (Family: none)	1-48
A	JP 8-53425 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 27 February, 1996 (27.02.96), (Family: none)	1-48

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing  
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 September, 2001 (26.09.01)

Date of mailing of the international search report  
09 October, 2001 (09.10.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422, A61P43/00 //A61P35/00, A61P9/10, A61P31/12, A61P31/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D249/04, C07D413/12, C07D263/32, A61K31/422

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/03505 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 29. 1月. 1998 (29. 01. 98) & US 6211215 A & JP 11-60571 A	1-48
A	JP 5-170763 A (三共株式会社), 9. 7月. 1993 (09. 07. 93) & (ファミリーなし)	1-48
A	JP 8-53425 A (大塚化学株式会社), 27. 2月. 1996 (27. 02. 96) & (ファミリーなし)	1-48

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 09. 01

国際調査報告の発送日

09.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



4P 7433